

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平11-49762

(43) 公開日 平成11年(1999) 2月23日

(51) Int.Cl.⁶

識別記号

F I

C 0 7 D 277/22

C 0 7 D 277/22

A 6 1 K 31/38

A B A

A 6 1 K 31/38

A B A

A B H

A B H

C 0 7 D 277/24

C 0 7 D 277/24

277/26

277/26

審査請求 未請求 請求項の数14 F D (全 112 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号

特願平9-227523

(22) 出願日

平成9年(1997) 8月8日

(71) 出願人 000004569

日本たばこ産業株式会社

東京都港区虎ノ門二丁目2番1号

(72) 発明者 楠本 宏正

大阪府高槻市紫町1番1号 日本たばこ産業株式会社医薬総合研究所内

(72) 発明者 今村 勝明

大阪府高槻市紫町1番1号 日本たばこ産業株式会社医薬総合研究所内

(72) 発明者 高木 秀夫

大阪府高槻市紫町1番1号 日本たばこ産業株式会社医薬総合研究所内

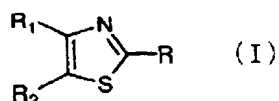
(74) 代理人 弁理士 大東 輝雄

(54) 【発明の名称】 チアゾール化合物

(57) 【要約】

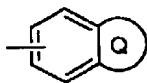
【構成】 一般式 (I)

【化1】



【式中、Rは低級アルキル基；低級ハロアルキル基；低級ヒドロキシアルキル基；低級アルコキシ低級アルキル基；アラルキルオキシ低級アルキル基等であり、R₁は低級アルキル基等で置換されてもよいシクロアルキル基であり、R₂は置換されてもよいアリール基；置換されてもよい芳香族複素環基；一般式

【化2】



(ここで、Qは明細書記載のとおりであり、置換されていてもよい) 又は -CONH- (CH₂)_n-Q₁ (ここで、Q₁ 及び n は明細書記載のとおりである) である]

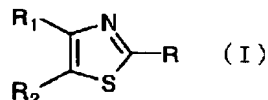
で表わされるチアゾール化合物又はその医薬上許容し得る塩。

【効果】 本発明は新規なチアゾール化合物に関するものであり、更に詳しくは、本発明化合物は優れた TNF- α の選択的産生阻害作用及び／又は IFN- γ の産生阻害作用を有しており、特に炎症疾患、関節リウマチ等の自己免疫疾患、アレルギー疾患等に非常に効果的な作用を示し、今までにない新しいタイプの疾患治療薬又は予防薬として有用性が期待される。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式(1)

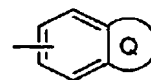
【化1】



〔式中、Rは低級アルキル基；低級ハロアルキル基；低級ヒドロキシアルキル基；低級アルコキシ低級アルキル基；アラルキルオキシ低級アルキル基；カルボキシ基；低級アルコキシカルボニル基；カルバモイル基；低級アルキルカルバモイル基又はジ低級アルキルカルバモイル基であり、R₁はハロゲン原子；低級アルキル基；水酸基；低級アルコキシ基；メルカプト基；低級アルキルチ

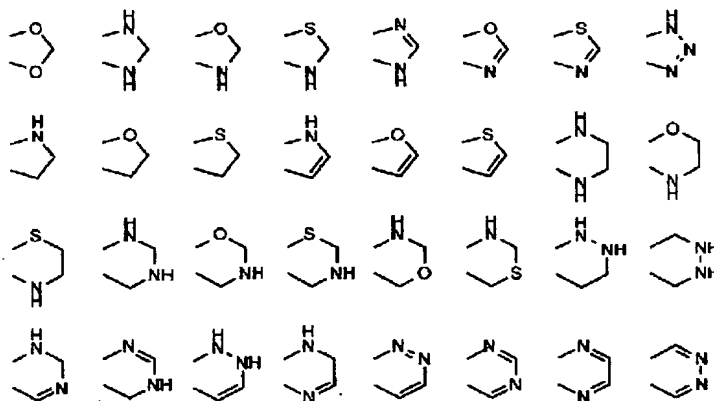
オ基；アミノ基；低級アルキルアミノ基及びジ低級アルキルアミノ基から選ばれる置換基で置換されてもよい炭素原子数3乃至7個のシクロアルキル基であり、R₂はアリール基；窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる複素原子を1乃至3個含んでなる芳香族複素環基（ここで、これらアリール基又は芳香族複素環基は下記A群から選ばれる1乃至3個の置換基で置換されてもよい）；一般式

【化2】



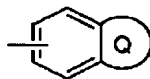
(ここで、Qは

【化3】



であり、これらは下記F群から選ばれる1乃至3個の置換基で置換されてもよい)又は-CONH-(CH₂)_n-Q₁〔ここで、Q₁はアリール基；窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる複素原子を1乃至3個含んでなる芳香族複素環基；炭素原子数3乃至7個のシクロアルキル基（ここで、これらアリール基、複素環基又はシクロアルキル基は下記A群から選ばれる1乃至3個の置換基で置換されてもよい）又は一般式

【化4】



(ここで、Qは前述のとおりであり、これらは下記F群から選ばれる1乃至3個の置換基で置換されてもよい)であり、nは0又は1乃至4から選ばれる整数である〕で表わされるチアゾール化合物又はその医薬上許容し得る塩。

A群

シアノ基；ニトロ基；水酸基；ハロゲン原子；アミノ基；低級アルキルアミノ基；ジ低級アルキルアミノ基；(低級ヒドロキシアルキル)アミノ基；ジ(低級ヒドロキシアルキル)アミノ基；(低級ハロアルキル)アミノ基；ジ(低級ハロアルキル)アミノ基；(カルボキシ低級アルキル)アミノ基；ジ(カルボキシ低級アルキル)

アミノ基；(低級アルコキシカルボニル低級アルキル)アミノ基；ジ(低級アルコキシカルボニル低級アルキル)アミノ基；(低級アルカノイル低級アルキル)アミノ基；ジ(低級アルカノイル低級アルキル)アミノ基；(カルバモイル低級アルキル)アミノ基；ジ(カルバモイル低級アルキル)アミノ基；(低級アルキルカルバモイル低級アルキル)アミノ基；ジ(低級アルキルカルバモイル低級アルキル)アミノ基；〔(ジ低級アルキルカルバモイル)低級アルキル〕アミノ基；ジ〔(ジ低級アルキルカルバモイル)低級アルキル〕アミノ基；アラルキルアミノ基；ジアラルキルアミノ基；低級アルカノイルアミノ基；ジ低級アルカノイルアミノ基；低級ハロアルカノイルアミノ基；ジ(低級ハロアルカノイル)アミノ基；オキサリルアミノ基；ジオキサリルアミノ基；低級アルコキシアリルアミノ基；ジ低級アルコキシアリルアミノ基；(低級ヒドロキシアルカノイル)アミノ基；ジ(低級ヒドロキシアルカノイル)アミノ基；(低級アルコキシ低級アルカノイル)アミノ基；ジ(低級アルコキシ低級アルカノイル)アミノ基；低級アルコキシカルボニルアミノ基；ジ(低級アルコキシカルボニル)アミノ基；ウレイド基；低級アルキル置換ウレイド基；アラルキル置換ウレイド基；グアニジノ基；低級アルキル置換グアニジノ基；アラルキル置換グアニジノ基；低級アルカノイルオキシ基；カルバモイルオキシ基；低級アルキルカ

ルバモイルオキシ基；ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基；ベンゾイル基；カルボキシ基；メルカプト基；1-ビペリジルカルボニル基；1-ビペラジニルカルボニル基；1-ピロリジニルカルボニル基；モルホリノカルボニル基；低級アルキル基；低級アルカノイル基；低級アルコキシ基；低級アルキルチオ基；低級イミドイル基；アミジノ基；カルバモイル基；低級アルコキシカルボニル基；窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる複素原子を1乃至3個含んでなる複素環基（ここで、これら低級アルキル基、低級アルカノイル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級イミドイル基及び低級アルコキシカルボニル基は下記B群から選ばれる1乃至2個の置換基で置換されてもよく、これらカルバモイル基及びアミジノ基は下記C群から選ばれる1乃至3個の置換基で置換されてもよく、これら1-ビペリジルカルボニル基、1-ビペラジニルカルボニル基、1-ピロリジニルカルボニル基及びモルホリノカルボニル基は下記D群から選ばれる1乃至2個の置換基で置換されてもよく、またこれら複素環基は下記E群より選ばれる1乃至3個の置換基で置換されてもよい）、

B群

水酸基；低級アルコキシ基；ハロゲン原子；メルカプト基；低級アルキルチオ基；カルバモイル基；低級アルキルカルバモイル基；ジ低級アルキルカルバモイル基；カルボキシ基；低級アルコキシカルボニル基；低級アルカノイル基；ベンゾイル基；カルバモイル低級アルコキシ基；低級アルキルカルバモイル低級アルコキシ基；（ジ低級アルキルカルバモイル）低級アルコキシ基；カルボキシ低級アルコキシ基；低級アルコキシカルボニル低級アルコキシ基；低級アルカノイル低級アルコキシ基；カルバモイル低級アルキルチオ基；低級アルキルカルバモイル低級アルキルチオ基；（ジ低級アルキルカルバモイル）低級アルキルチオ基；カルボキシ低級アルキルチオ基；低級アルコキシカルボニル低級アルキルチオ基；低級アルカノイル低級アルキルチオ基；低級アルカノイルオキシ基；カルバモイルオキシ基；低級アルキルカルバモイルオキシ基；ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基；アミノ基；低級アルキルアミノ基；ジ低級アルキルアミノ基；（低級ヒドロキシアルキル）アミノ基；ジ（低級ヒドロキシアルキル）アミノ基；（低級ハロアルキル）アミノ基；ジ（低級ハロアルキル）アミノ基；（カルボキシ低級アルキル）アミノ基；ジ（カルボキシ低級アルキル）アミノ基；（低級アルコキシカルボニル低級アルキル）アミノ基；ジ（低級アルコキシカルボニル低級アルキル）アミノ基；（低級アルカノイル低級アルキル）アミノ基；ジ（低級アルカノイル低級アルキル）アミノ基；（カルバモイル低級アルキル）アミノ基；ジ（カルバモイル低級アルキル）アミノ基；（低級アルキルカルバモイル低級アルキル）アミノ基；ジ（低級アルキルカルバモイル低級アルキル）アミノ基；〔（ジ低級アルキルカルバモイル）低級アルキル〕アミノ基；ジ〔（ジ低級アルキルカルバモイル）低級アルキル〕アミノ基；アラルキルアミノ基；ジアラ

ルキルアミノ基；低級アルカノイルアミノ基；ジ低級アルカノイルアミノ基；低級ハロアルカノイルアミノ基；ジ（低級ハロアルカノイル）アミノ基；オキサールアミノ基；ジオキサールアミノ基；低級アルコキシアルキルアミノ基；ジ低級アルコキシアルキルアミノ基；（低級ヒドロキシアルカノイル）アミノ基；ジ（低級ヒドロキシアルカノイル）アミノ基；（低級アルコキシ低級アルカノイル）アミノ基；ジ（低級アルコキシ低級アルカノイル）アミノ基；低級アルコキシカルボニルアミノ基；ジ（低級アルコキシカルボニル）アミノ基、

C群

低級アルキル基；低級ヒドロキシアルキル基；低級ハロアルキル基；カルボキシ低級アルキル基；メルカプト低級アルキル基；低級アルコキシカルボニル低級アルキル基；低級アルカノイル低級アルキル基；カルバモイル低級アルキル基；低級アルキルカルバモイル低級アルキル基；（ジ低級アルキルカルバモイル）低級アルキル基；アミノ低級アルキル基；低級アルキルアミノ低級アルキル基；（ジ低級アルキルアミノ）低級アルキル基；（カルバモイル）（カルボキシ）二置換低級アルキル基；（カルバモイル）（低級アルコキシカルボニル）二置換低級アルキル基；水酸基；低級アルコキシ基；炭素原子数3乃至7個のシクロアルキル基；アラルキル基；低級アルカノイルオキシ基；カルバモイルオキシ基；低級アルキルカルバモイルオキシ基；ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基；低級アルコキシ低級アルコキシ基；低級アルカノイル低級アルコキシ基；カルバモイル低級アルコキシ基；低級アルキルカルバモイル低級アルコキシ基；（ジ低級アルキルカルバモイル）低級アルコキシ基；カルボキシ低級アルコキシ基；低級アルコキシカルボニル低級アルコキシ基；アミノ基；低級アルキルアミノ基；ジ低級アルキルアミノ基；（低級ヒドロキシアルキル）アミノ基；ジ（低級ヒドロキシアルキル）アミノ基；（低級ハロアルキル）アミノ基；ジ（低級ハロアルキル）アミノ基；（カルボキシ低級アルキル）アミノ基；ジ（カルボキシ低級アルキル）アミノ基；（低級アルコキシカルボニル低級アルキル）アミノ基；ジ（低級アルコキシカルボニル低級アルキル）アミノ基；（低級アルカノイル低級アルキル）アミノ基；ジ（低級アルカノイル低級アルキル）アミノ基；（カルバモイル低級アルキル）アミノ基；ジ（カルバモイル低級アルキル）アミノ基；（低級アルキルカルバモイル低級アルキル）アミノ基；ジ（低級アルキルカルバモイル低級アルキル）アミノ基；〔（ジ低級アルキルカルバモイル）低級アルキル〕アミノ基；ジ〔（ジ低級アルキルカルバモイル）低級アルキル〕アミノ基；アラルキルアミノ基；ジアラ

ルカノイルアミノ基；低級ハロアルカノイルアミノ基；ジ（低級ハロアルカノイル）アミノ基；オキサラム基；ジオキサラム基；低級アルコキサリルアミノ基；ジ低級アルコキサリルアミノ基；（低級ヒドロキシアルカノイル）アミノ基；ジ（低級ヒドロキシアルカノイル）アミノ基；（低級アルコキシ低級アルカノイル）アミノ基；ジ（低級アルコキシ低級アルカノイル）アミノ基；低級アルコキシカルボニルアミノ基；ジ（低級アルコキシカルボニル）アミノ基、

D群

低級アルキル基；水酸基；低級アルコキシ基；ハロゲン原子；アミノ基、

E群

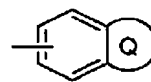
水酸基；メルカプト基；ハロゲン原子；低級アルキル基；低級アルコキシ基；低級アルキルチオ基；アミノ基；オキソ基；低級ハロアルキル基；アラリル基；低級ヒドロキシアルキル基；カルボキシ低級アルキル基；低級アルコキシカルボニル低級アルキル基；カルバモイル低級アルキル基；低級アルキルカルバモイル低級アルキル基；（ジ低級アルキルカルバモイル）低級アルキル基；低級アルカノイル低級アルキル基；低級アルコキシ低級アルキル基；カルボキシ低級アルコキシ基；低級アルコキシカルボニル低級アルコキシ基；カルバモイル低級アルコキシ；低級アルキルカルバモイル低級アルコキシ基；（ジ低級アルキルカルバモイル）低級アルコキシ基；低級アルカノイル低級アルコキシ基；（カルボキシ低級アルキル）アミノ基；（低級アルコキシカルボニル低級アルキル）アミノ基；（カルバモイル低級アルキル）アミノ基；（低級アルキルカルバモイル低級アルキル）アミノ基；〔（ジ低級アルキルカルバモイル）低級アルキル〕アミノ基、

F群

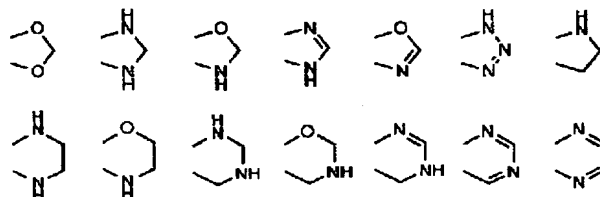
低級アルキル基；水酸基；メルカプト基；ハロゲン原子；低級アルコキシ基；低級アルキルチオ基；アミノ基；オキソ基；低級ハロアルキル基；カルボキシ低級アルキル基；低級アルコキシカルボニル低級アルキル基；カルバモイル低級アルキル基；低級アルキルカルバモイル低級アルキル基；（ジ低級アルキルカルバモイル）低級アルコキシ基；低級アルカノイル低級アルコキシ基；（カルボキシ低級アルキル）アミノ基；（低級アルコキシカルボニル低級アルキル）アミノ基；（カルバモイル低級アルキル）アミノ基；〔（ジ低級アルキルカルバモイル）低級アルキル〕アミノ基。

【請求項2】 Rが低級アルキル基；低級ハロアルキル

基；低級ヒドロキシアルキル基又は低級アルコキシ低級アルキル基であり、 R_1 が低級アルキル基で置換されてもよい炭素原子数5乃至7個のシクロアルキル基であり、 R_2 がフェニル基又はナフチル基；ピロリル基、フリル基、チエニル基、チアゾリル基、オキサゾリル基、イミダゾリル基、イソチアゾリル基、イソオキサゾリル基、ピラゾリル基、オキサジアゾリル基、チアジアゾリル基、トリアゾリル基、ピリジニル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基及びトリアジニル基から選ばれる芳香族複素環基（ここで、これらフェニル基、ナフチル基又は芳香族複素環基は下記A'群から選ばれる1乃至3個の置換基で置換されてもよい）；一般式【化5】



（ここで、Qが【化6】



であり、これらは下記F'群から選ばれる1乃至3個の置換基で置換されてもよい）又は $-\text{CONH}-\text{C}(\text{H}_2)_n-\text{Q}_1$ 〔ここで、 Q_1 がフェニル基又はナフチル基；ピロリル基、フリル基、チエニル基、チアゾリル基、オキサゾリル基、イミダゾリル基、イソチアゾリル基、イソオキサゾリル基、ピラゾリル基、オキサジアゾリル基、チアジアゾリル基、トリアゾリル基、ピリジニル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基及びトリアジニル基から選ばれる芳香族複素環基である

（ここで、これらフェニル基、ナフチル基又は芳香族複素環基は下記A'群から選ばれる1乃至3個の置換基で置換されてもよい）であり、nが0又は1乃至2から選ばれる整数である〕である請求項1記載のチアゾール化合物又はその医薬上許容し得る塩。

A'群

シアノ基；ニトロ基；水酸基；ハロゲン原子；アミノ基；低級アルキルアミノ基；ジ低級アルキルアミノ基；（低級アルコキシカルボニル低級アルキル）アミノ基；（カルバモイル低級アルキル）アミノ基；低級アルカノイルアミノ基；ジ低級アルカノイルアミノ基；低級ハロアルカノイルアミノ基；低級アルコキサリルアミノ基；（低級ヒドロキシアルカノイル）アミノ基；（低級アルコキシ低級アルカノイル）アミノ基；低級アルコキシカルボニルアミノ基；ウレイド基；低級アルキル置換ウレイド基；グアニジノ基；低級アルカノイルオキシ基；ベンゾイル基；カルボキシ基；1-ビペリジルカルボニル

基；1-ピペラジニルカルボニル基；1-ピロリジニルカルボニル基；モルホリノカルボニル基；低級アルキル基；低級アルカノイル基；低級アルコキシ基；低級アルキルチオ基；低級イミドイル基；アミジノ基；カルバモイル基；低級アルコキシカルボニル基；窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる複素原子を1乃至3個含んでなる複素環基（ここで、これら低級アルキル基、低級アルカノイル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級イミドイル基及び低級アルコキシカルボニル基は下記B'群から選ばれる1乃至2個の置換基で置換されてもよく、これらカルバモイル基及びアミジノ基は下記C'群から選ばれる1乃至3個の置換基で置換されてもよく、これら1-ピペリジニルカルボニル基、1-ピペラジニルカルボニル基、1-ピロリジニルカルボニル基及びモルホリノカルボニル基は下記D'群から選ばれる1乃至2個の置換基で置換されてもよく、またこれら複素環基は下記E'群より選ばれる1乃至3個の置換基で置換されてもよい）、

B' 群

水酸基；低級アルコキシ基；カルバモイル基；低級アルコキシカルボニル基；カルバモイル低級アルコキシ基；低級アルカノイルオキシ基；カルバモイルオキシ基、

C' 群

低級アルキル基；低級ヒドロキシアルキル基；低級ハロアルキル基；カルボキシ低級アルキル基；低級アルコキシカルボニル低級アルキル基；カルバモイル低級アルキル基；（ジ低級アルキルアミノ）低級アルキル基；（カルバモイル）（カルボキシ）二置換低級アルキル基；（カルバモイル）（低級アルコキシカルボニル）二置換低級アルキル基；水酸基；低級アルコキシ基；炭素原子数3乃至7個のシクロアルキル基；アラルキル基；低級アルカノイルオキシ基；カルバモイルオキシ基；ジ低級アルキルアミノ基、

D' 群

低級アルキル基、

E' 群

低級アルキル基；オキソ基；アラルキル基、

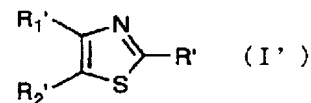
F' 群

低級アルキル基；水酸基；オキソ基；カルバモイル低級アルキル基；低級アルキルカルバモイル低級アルキル基。

【請求項3】 Rがメチル基、エチル基、ヒドロキシメチル基又はメトキシメチル基であり、R₁がシクロベンチル基又はシクロヘキシル基である請求項1記載のチアゾール化合物又はその医薬上許容し得る塩。

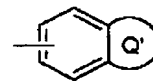
【請求項4】 一般式（I'）

【化7】



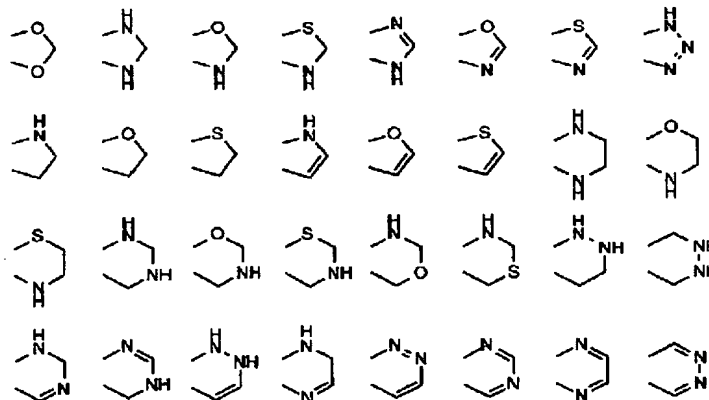
〔式中、R'は低級アルキル基；低級ハロアルキル基；低級ヒドロキシアルキル基；低級アルコキシ低級アルキル基；アラルキルオキシ低級アルキル基；カルボキシ基；低級アルコキシカルボニル基；カルバモイル基；低級アルキルカルバモイル基又はジ低級アルキルカルバモイル基であり、R₁'はハロゲン原子；低級アルキル基；水酸基；低級アルコキシ基；メルカプト基；低級アルキルチオ基；アミノ基；低級アルキルアミノ基及びジ低級アルキルアミノ基から選ばれる置換基で置換されてもよい炭素原子数3乃至7個のシクロアルキル基であり、R₂'はアリール基（ここで、このアリール基は上記A群から選ばれる1乃至3個の置換で置換されてもよい）又は一般式

【化8】



（ここで、Q'は

【化9】

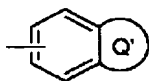


であり、これらは上記F群から選ばれる1乃至3個の置換基で置換されてもよい）である」で表わされるチアゾール化合物又はその医薬上許容し得る塩。

【請求項5】 R'が低級アルキル基；低級ハロアルキル基；低級ヒドロキシアルキル基又は低級アルコキシ低級アルキル基であり、R₁'が低級アルキル基で置換さ

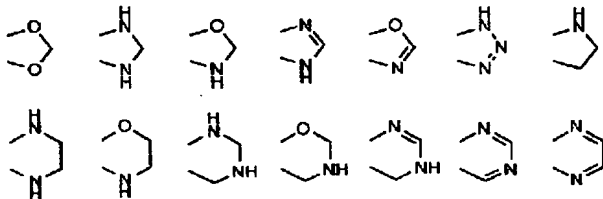
れてもよい炭素原子数5乃至7個のシクロアルキル基であり、 R_2' がアリール基（ここで、このアリール基は上記A' 群から選ばれる1乃至3個の置換基で置換されてもよい）又は一般式

【化10】



（ここで、 Q' が

【化11】

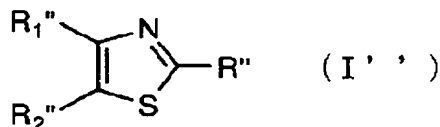


であり、これらは上記F' 群から選ばれる1乃至3個の置換基で置換されてもよい）である請求項4記載のチアゾール化合物又はその医薬上許容し得る塩。

【請求項6】 R' がメチル基、エチル基、ヒドロキシメチル基又はメトキシメチル基であり、 R_1' がシクロペンチル基又はシクロヘキシル基であり、 R_2' が低級アルキル基；ハロゲン原子；水酸基；アミノ基；シアノ基；ニトロ基；低級アルキル基；水酸基；低級アルカノイルオキシ基及びカルバモイルオキシ基から選ばれる1乃至3個の置換基で置換されてもよいアミノ基；低級アルカノイルオキシ基、カルバモイルオキシ基又はカルバモイル低級アルコキシ基で置換されてもよい低級イミドイル基；カルバモイル基；低級アルキルカルバモイル基；低級アルキル基で置換されてもよいウレイド基及びオキソ基で置換されてもよいイミダゾリジニル基から選ばれる1乃至2個の置換基で置換されてもよいフェニル基、3-ヒドロ-2-オキソ-1H-ベンゾイミダゾリル基、3-ヒドロ-2-オキソ-1H-インドリル基、2-オキソ-3H-ベンゾオキサゾリル基又は3-メチル-4-オキソ-3H-1, 3-ベンゾオキサジニル基である請求項4記載のチアゾール化合物又はその医薬上許容し得る塩。

【請求項7】 一般式（I'）

【化12】



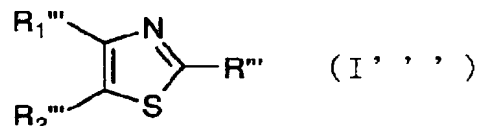
【式中、 R'' は低級アルキル基；低級ハロアルキル基；低級ヒドロキシアルキル基；低級アルコキシ低級アルキル基；アラルキルオキシ低級アルキル基；カルボキシ基；低級アルコキシカルボニル基；カルバモイル基；低級アルキルカルバモイル基又はジ低級アルキルカルバモイル基であり、 R_1'' はハロゲン原子；低級アルキル基；水酸基；低級アルコキシ基；メルカプト基；低級アルキルチオ基；アミノ基；低級アルキルアミノ基及びジ低級アルキルアミノ基から選ばれる置換基で置換されてもよい炭素原子数3乃至7個のシクロアルキル基であり、 R_2'' はアラルキル基；窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる複素原子を1乃至3個含んでなる芳香族複素環基又はシクロアルキル基は上記A' 群から選ばれる1乃至3個の置換基で置換されてもよい）であり、 n' は0又は1乃至4から選ばれる整数である】で表わされるチ

モイル基であり、 R_1'' はハロゲン原子；低級アルキル基；水酸基；低級アルコキシ基；メルカプト基；低級アルキルチオ基；アミノ基；低級アルキルアミノ基及びジ低級アルキルアミノ基から選ばれる置換基で置換されてもよい炭素原子数3乃至7個のシクロアルキル基であり、 R_2'' は窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる複素原子を1乃至3個含んでなる芳香族複素環基である（ここで、この芳香族複素環基は上記A' 群から選ばれる1乃至3個の置換基で置換されてもよい）】で表わされるチアゾール化合物又はその医薬上許容し得る塩。

【請求項8】 R'' が低級アルキル基；低級ハロアルキル基；低級ヒドロキシアルキル基又は低級アルコキシ低級アルキル基であり、 R_1'' が低級アルキル基で置換されてもよい炭素原子数5乃至7個のシクロアルキル基であり、 R_2'' が置換されてもよく、ピロリル基、フリル基、チエニル基、チアゾリル基、オキサゾリル基、イミダゾリル基、イソチアゾリル基、イソオキサゾリル基、ピラゾリル基、オキサジアゾリル基、チアジアゾリル基、トリアゾリル基、ピリジリル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基及びトリアジニル基から選ばれる芳香族複素環基（ここで、この芳香族複素環基は上記A' 群から選ばれる1乃至3個の置換基で置換されてもよい）である請求項7記載のチアゾール化合物又はその医薬上許容し得る塩。

【請求項9】 一般式（I'）

【化13】



【式中、 R''' は低級アルキル基；低級ハロアルキル基；低級ヒドロキシアルキル基；低級アルコキシ低級アルキル基；アラルキルオキシ低級アルキル基；カルボキシ基；低級アルコキシカルボニル基；カルバモイル基；低級アルキルカルバモイル基又はジ低級アルキルカルバモイル基であり、 R_1''' はハロゲン原子；低級アルキル基；水酸基；低級アルコキシ基；メルカプト基；低級アルキルチオ基；アミノ基；低級アルキルアミノ基及びジ低級アルキルアミノ基から選ばれる置換基で置換されてもよい炭素原子数3乃至7個のシクロアルキル基であり、 R_2''' はアラルキル基；窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる複素原子を1乃至3個含んでなる芳香族複素環基；炭素原子数3乃至7個のシクロアルキル基である（ここで、これらアリール基、芳香族複素環基又はシクロアルキル基は上記A' 群から選ばれる1乃至3個の置換基で置換されてもよい）であり、 n' は0又は1乃至4から選ばれる整数である】で表わされるチ

アゾール化合物又はその医薬上許容し得る塩。

【請求項10】 $R_1^{''}$ が低級アルキル基；低級ハロアルキル基；低級ヒドロキシアルキル基又は低級アルコキシ低級アルキル基であり、 $R_2^{''}$ が低級アルキル基で置換されてもよい炭素原子数5乃至7個のシクロアルキル基であり、 $R_3^{''}$ が $-CONH-(CH_2)_n-Q_1^{''}$ [ここで、 $Q_1^{''}$ がアリール基；ピリジル基及びチアゾリル基から選ばれる置換されてもよい芳香族複素環基（ここで、これらアリール基又は芳香族複素環基は上記A'群から選ばれる1乃至3個の置換基で置換されてもよい）であり、 n が0又は1乃至2から選ばれる整数である]である請求項9記載のチアゾール化合物又はその医薬上許容し得る塩。

【請求項11】 5-（3-クロロ-4-ヒドロキシフェニル）-4-シクロペンチル-2-エチルチアゾール；5-（4-アミノ-3-メチルフェニル）-4-シクロペンチル-2-エチルチアゾール；5-（4-シアノ-4-ニトロフェニル）-4-シクロペンチル-2-エチルチアゾール；5-（3-アセチルアミノ-4-カルバモイルメトキシフェニル）-4-シクロペンチル-2-エチルチアゾール；4-シクロペンチル-2-エチル-5-（3-ヒドロ-2-オキソ-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル）チアゾール；4-シクロペンチル-2-エチル-5-（3-ヒドロ-2-オキソ-1H-インドール-6-イル）チアゾール；4-シクロペンチル-2-エチル-5-（2-オキソ-3H-ベンゾオキサゾール-6-イル）チアゾール；5-（4-カルバモイルフェニル）-4-シクロペンチル-2-ヒドロキシメチルチアゾール；4-シクロペンチル-2-エチル-5-[4-（2-オキソイミダゾリジン-1-イル）フェニル]チアゾール；4-シクロペンチル-2-エチル-5-[4-（N-ヒドロキシアミジノ）フェニル]チアゾール；4-シクロペンチル-2-エチル-5-[4-（1,3-ジメチルウレイド）フェニル]チアゾール；4-シクロペンチル-2-エチル-5-[4-（N-ヒドロキシアミジノ）-3-ニトロフェニル]チアゾール；5-[4-（N-アセトキシアミジノ）フェニル]-4-シクロペンチル-2-エチルチアゾール；4-シクロペンチル-2-エチル-5-（3-メチル-4-オキソ-3H-1,3-ベンゾオキサジン-7-イル）チアゾール；5-[4-（N-アセトキシアセトイミドイル）フェニル]-4-シクロペンチル-2-エチルチアゾール；5-[4-（N-カルバモイルオキシアセトイミドイル）フェニル]-4-シクロペンチル-2-エチルチアゾール；5-[4-（N-カルバモイルオキシアミジノ）フェニル]-4-シクロペンチル-2-エチルチアゾール；4-シクロペンチル-2-エチル-5-[4-（N-ヒドロキシ-N'-メチルアミジノ）フェニル]チアゾール；4-シクロペンチル-2-エチル-5-[4-（N-カルバモイルメトキシアセトイミ

ドイル）フェニル]チアゾール及び4-シクロペンチル-2-エチル-5-[4-（N-メチルカルバモイル）フェニル]チアゾールからなる群より選ばれる請求項4記載のチアゾール化合物又はその医薬上許容し得る塩。

【請求項12】 請求項1乃至11記載のチアゾール化合物又はその医薬上許容し得る塩を有効成分としてなる医薬組成物。

【請求項13】 請求項1乃至11記載のチアゾール化合物又はその医薬上許容し得る塩を有効成分としてなるTNF（腫瘍壊死因子）- α 産生阻害剤。

【請求項14】 請求項1乃至11記載のチアゾール化合物又はその医薬上許容し得る塩を有効成分としてなるIFN（インタフェロン）- γ 産生阻害剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、新規なチアゾール化合物に関するものであり、更に詳しくは、TNF- α の選択的産生阻害作用及び／又はIFN- γ の産生阻害作用を有するチアゾール化合物又はその医薬上許容し得る塩を含有してなる医薬に関する。

【0002】

【従来の技術】生体内の免疫応答はT細胞、B細胞、マクロファージ等の細胞間相互作用によって成立しており、これら免疫担当細胞が抗原に対して応答する際に産生される活性物質のうち、免疫グロブリンを除いた物質がサイトカインである。これらのサイトカインは標的細胞傷害や遅延型過敏反応をはじめとして、種々の細胞性免疫反応の発現や調節、造血細胞の増殖・分化に関与しており、感染や腫瘍に対する生体防御機構に対しても重要な役割を担っている。また、これらサイトカインはそれぞれのサイトカイン間で相互的作用も有しており、サイトカインの産生を増強したり、反対に抑制したり、或るいはサイトカインの生物活性を促進又は抑制したりしている。最近では、これら種々のサイトカインの産生異常が疾患の病因に深く関わっていることが明らかにされつつある。

【0003】ところで、これらサイトカインのひとつであるTNF- α は、腫瘍部位に出血性壊死を誘発させる因子として1975年Carswellらによって発見され、抗癌剤として期待されたが、全身投与では効果が少なく、また悪液質や敗血症ショック等の副作用が存在することが明らかとなり、医薬品としての使用には不適とされてきた。また、当初TNF- α は抹消マクロファージからのみ産生されるものと思われていたが、未熟な骨髄マクロファージや、その他のマクロファージ系の細胞（例えば、クッパー細胞やマクログリア等）でも産生され、また好中球、リンパ球、NK（ナチュラルキラー）細胞、LAK（リンホカイン活性化キラー）細胞、線維芽細胞、肥満細胞、アストロサイト、上皮細胞等多種の細胞でも産生され、それに伴いこれら細胞への作用

も多岐にわたっていることが明らかとなっている。例えば、腫瘍細胞に対しては増殖阻止や破壊、分化誘導、分裂等の作用を；ウイルス感染細胞に対しては傷害作用を；T細胞に対しては増殖、IL（インターロイキン）-2レセプター誘導、組織抗原上昇、IFN（インターフェロン）- γ やCSF（コロニー刺激因子）の産生作用を；B細胞に対しては抗体産生や分裂促進作用を；NK・LAK細胞に対しては傷害活性の増強や誘導増強作用を；マクロファージに対しては傷害活性の増強、走化性誘導、組織抗原の上昇や下降、プロスタグランジン類やロイコトリエン類の産生亢進、PAF（血小板活性化因子）の産生、活性酸素の産生、IL-1・IL-6・IL-8・TNF- α ・CSFの産生、血管新生因子の産生、スカベンジャーレセプターの抑制作用を；好中球に対しては貪食や脱顆粒の促進、ADCC（抗体依存性細胞障害）活性の増強、走化性や接着分子の誘導、活性酸素類・PAF・ロイコトリエンB₄の産生、付着能上昇、補体レセプターの上昇作用を；好酸球に対しては原虫への傷害活性の増強作用を；骨髄細胞に対しては増殖や分化の阻害及び活性化の作用を；血管内皮細胞に対しては傷害、増殖の抑制、プロコアギュラント活性誘導、プラスミノゲン活性化抑制因子の産生増強、組織抗原や白血球接着分子の誘導、IL-1・IL-6・IL-8・GM-CSF（顆粒球・マクロファージ・コロニー刺激因子）の産生、プロスタグランジン類やPAFの産生、PDGF（血小板由来増殖因子）の誘導、IL-3レセプターの誘導作用を；線維芽細胞に対しては増殖、癌遺伝子の発現、コラゲナーゼやプロスタグランジン類の産生、IL-1・IL-6・INF・PDGF・GM-CSFの産生、EGF（上皮細胞成長因子）レセプターの上昇、滑膜細胞に対してはコラゲナーゼ・アラキドン酸・プロスタグランジン類の産生作用を；破骨細胞に対しては骨吸収促進、M-CSF（マクロファージ・コロニー刺激因子）の産生、プロスタグランジンの増強作用を；脂肪細胞に対してはリポ蛋白リパーゼ阻害作用を；肝細胞に対しては急性期蛋白誘導、薬物代謝抑制作用を；上皮細胞に対しては増殖、コラーゲン合成作用を；血小板に対しては細胞成長因子の誘導作用を；視床下部に対してはプロスタグランジン産生（発熱）作用を；血管平滑筋細胞に対してはNOの産生作用を；骨細胞に対してはコラーゲンとフィブロネクチンの産生抑制作用を；横紋筋細胞に対しては膜電位の変化作用をそれぞれ示すことが明らかとなっている。

【0004】従って、現在ではTNF- α は炎症を基本にした生体防御・免疫機構に広く係わるサイトカインとして認識されており、その産生調節機構の破綻、例えば持続的かつ過剰な産生が組織傷害を引き起こす等の様々な病気の原因や増悪をもたらす要因となりうると考えられている。実際、TNF- α を動物に接種したり、トランスジェニックマウスの研究、又はTNF- α のヒト臨

床治験から様々な病状が観察されている。例えば、心・血管に関しては血圧低下、心筋抑圧、肺に関しては呼吸困難、無呼吸、内皮細胞活性化、白血球集積、浮腫を伴う血管外漏出、腎臓に関しては腎尿血管壊死、多尿に引き続く乏尿、胃腸に関しては運動及び吸収低下、下痢、出血性壊死、血液に関しては造血低下、鉄欠乏症、凝固系促進、DIC（広汎性血管内凝固）、中枢神経に関しては発熱、悪心、吐き気、頭痛、食欲不振、代謝に関しては乳酸アシドーシス、高血糖に引き続く低血糖、高脂血症、高カルシウム血症、異化ホルモン放出、筋肉に関してはアミノ酸遊離、膜ポテンシャル低下、その他に関しては免疫抑制、胎児死、肝腫、肝障害、ヘルペス活性化、副腎質壊死等の症状が観測されている。また、最近ではアレルギーとの関係についても示唆されている。即ち、Ig（免疫グロブリン）EはTNF- α の刺激により産生増強され、IgEが結合するマスト細胞は多量のTNF- α を含んでおり、Fc ϵ レセプター-1を介した刺激によりTNF- α が放出される。放出したTNF- α は、血管内皮細胞に接着分子を誘導し、その結果リンパ球や好酸球が内皮に接着し、組織湿潤等が進行する。実際、喘息患者や鼻アレルギー患者の粘液中にはTNF- α が分泌されている。更に、接触性皮膚炎等のIV型アレルギーにおいても、TNF- α は重要であり、アルサス反応のようなIII型アレルギーにも深く関与していることが知られている。即ち、抗原抗体複合物による炎症において、マスト細胞からTNF- α が産生され好中球が集積してくるが、この時抗TNF- α 抗体を投与するとアルサス炎症はみられず、またマスト細胞欠損動物でもこの現象がみられないことから、マスト細胞から産生されるTNF- α が大きな意味を持っていると考えられる。このようにTNF- α は単なる炎症だけではなく、I、III、IV型アレルギーにおいても大きな働きをしていると考えられる。特に最近になり、TNF- α はマスト細胞に加え、ランゲルハンス細胞やケラチノサイトからも産生されることが分かっており、皮膚疾患においても無視できないサイトカインといえる。

【0005】TNF- α は多くの細胞で産生され、それらの細胞に対する作用も多岐にわたっており、またその作用によりサイトカイン類・脂質類・活性酸素類等の生体の恒常性維持に係わる各種可溶性因子も放出される。よってTNF- α の破綻はそれらの細胞に大きな影響を与えると考えられる。また前述のとおり、サイトカインはそれぞれ相互的作用を有することは知られているが、その作用については未だ不明な点がある。これらサイトカイン全体を全て阻害することは過剰に産生したサイトカインばかりでなく、生体の恒常性維持に係わっている正常なサイトカインの産生も阻害することとなり、予期せぬ作用を伴うことも考えられる。従って、TNF- α の過剰産生や作用を防止又は阻害すること、更に言うならば選択的な阻害は、非常に意味のあることであり、今

までにない新しい作用機序の治療薬となり得、しいては数多くの炎症性、感染性、免疫性又は悪性疾患に対する有用な治療法と成り得る可能性もある。それらとしては、悪液質、アレルギー（即時型、アルサス反応、接触性過敏症等）、気管支喘息、敗血症性ショック、敗血症、内毒素性ショック、成人呼吸窮迫症候群、慢性肺炎症性疾患、珪肺症、肺サルコイドーシス、骨吸収病、灌流損傷、マラリア、ミコバクテリア感染症、関節炎（関節リウマチ、リウマチ様脊髄炎、変形性関節症、痛風性関節炎等）、火傷、対宿主性移植片反応、同種移植片拒絶反応、悪性腫瘍、造血抑制等の貧血、透析低血圧、SLE（全身性エリテマトーデス）等の自己免疫疾患、糖尿病、乾癬、多発性大脳硬化症、クローン病、潰瘍性大腸炎、AIDS（後天性免疫不全症候群）、ARC（AIDS関連コンプレックス）、ケロイド形成、癰疽組織形成、虚血性心疾患、うっ血性心不全、脳血管傷害、髄膜炎、レプラ・結核、肝炎、脾炎、糸球体腎炎、DIC（広汎性血管内凝固）、SIRS（全身性炎症反応症候群）等が挙げられる。

【0006】上記に述べたとおり、TNF- α と各疾患が深い関連を持つことが徐々に明らかとなり、TNF- α を抗体や阻害剤を用いて制御し、慢性関節リウマチ等の疾患を治療するという試みが盛んに行なわれている。例えば、最近になり慢性関節リウマチの治療試験において抗TNF- α 抗体を用い、その有効性について報告がなされている。しかしながら、抗TNF- α 抗体においては、その安全性について、例えば生体内におけるその抗体に対する抗体生成による有効性維持の問題、またその抗体によるアレルギーショックやリバウンド現象の発生等の問題が危惧されている。このように、抗体を用いた治療方法はその有効性とは別に継続的な使用における問題点が危惧されており、従ってこのような問題点のない阻害剤の開発が熱望されている。しかしながら、未だ満足のいく結果は得られていないのが現状である。

【0007】一方、TNF- α と同様に増殖シグナルでなく、それぞれ特異的なレスポンスを細胞に誘導するサイトカインとしてIFN- γ がある。IFN- γ は1965年にWeelockにより初めて報告され、現在ではT細胞やNK細胞といった免疫担当細胞を特異的又は非特異的抗原で刺激した場合に産生され、抗ウイルス活性因子としてよりも免疫調節因子の一種として認識されている。

【0008】IFN- γ の産生細胞は、T細胞及びNK細胞に限られているが、その作用は非常に多岐にわたっており、免疫反応の殆ど全てに関わっていると考えられている。特に、マクロファージに対しては活性化、抗原提示能の増強、抗腫瘍活性の増強、IL-1及びTNF- α の産生増強作用を；NK細胞に対してはNK活性の増強作用を；T細胞に対してはCTL（細胞障害性T細胞）の誘導促進、IL-2産生及びIL-2受容体の発

現増強作用を有する。また、IFN- γ は免疫応答に重要なMHC（主要組織適合抗原遺伝子複合体）等の細胞表面抗原を特異的に発現誘導することも明らかになっている。即ち、過剰なIFN- γ 産生が自己免疫疾患の原因となると考えられている。

【0009】また、単球上のFc ϵ レセプターの数と密度を増大させることからアレルギーにも関与していると考えられている。更に、IFN- γ がシュワルツマン反応に関与しており、抗IFN- γ 抗体がその反応を抑制すること、SLE、シュレーグレン症候群、リウマチ性多発筋痛症等の患者の血清中のIFN- γ 濃度が上昇すること、MS（多発性硬化症）の患者にIFN- γ を投与すると悪化すること等が明らかになっている。

【0010】従って、IFN- γ の過剰な産生は様々な疾患の病因になると考えられ、その過剰な産生を抑制することは数多くの疾患、例えば寄生虫病、アレルギー、関節リウマチ、SLE、重症筋無力症、インスリン依存性糖尿病、甲状腺炎等を含むMHC関連性免疫疾患等に有用な治療薬となり得ると考えられる。

【0011】以上のように、TNF- α 、IFN- γ とも多様な生物活性を有しており、その破綻はこれら細胞に大きな影響を与えると共に、様々な疾患の要因となり得ると考えられる。従って、TNF- α 及び／又はIFN- γ の産生を阻害することは数多くの疾患、特に炎症疾患、関節リウマチ等の自己免疫疾患、アレルギー疾患等に非常に効果的な作用を示し、今までにない新しい作用機序の治療薬又は予防薬になり得ると考えられる。

【0012】このような技術背景のもと、TNF- α の阻害を目的とした化合物の報告がなされている。例えば、特表平9-505082号公報には3-（3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ）フェニル-2-イソオキサゾリン-5-ヒドロキサム酸等のイソオキサゾリン化合物が、特表平9-503505号公報には3-シアノ-3-（シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル）シクロヘキサノ-1-オン等の新規化合物が、特表平9-501155号公報にはN-（3, 5-ジクロロピリド-4-イル）-3-シクロペンチルオキシ-6-フルオロ-4-メトキシベンズアミド等の化合物が、特表平9-500908号公報には1-（4-フルオロフェニル）-3-イソプロピル-6-オキソ-5-フェニル-4, 6-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3, 4-c]ピロール等のジヒドロピラゾロピロール類が、特表平9-500872号公報には[3-フタルイミド-3-（3, 4-ジメトキシフェニル）]プロピオン酸メチル等のイミド類が、特表平9-500640号公報にはN-フェニル-N-メチル-1, 2-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-1-メチル-2-オキソキノリン-3-カルボキシアミド等のキノリン-3-カルボキシアミド化合物が、特開平8-245391号公報には6-〔3-（3, 4-ジメトキシベンジル）アミノ-2-ヒドロキ

シアロボキシ]カルボスチリル等のカルボスチリル誘導体が、特開平8-134073号公報にはカテコールジエーテル化合物が、特表平8-500815号公報には4-シアノ-4-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシフェニル)シクロヘキサ-1-エン-1-イル・トリフルオロメチルスルホネート等の化合物が、EP779291号公報にはベンゾフランウレア化合物が、WO97/20833号公報には2-アセチル-N-ベンジル-7-メトキシ-4-ベンゾフランスルホンアミド等のベンゾフラン誘導体が、WO97/18208号公報には8-(ベンゾ[c]チアゾール-4-イル)-6-(ピリジン-4-イル-メチル)キノリン等のキノリン誘導体が、WO97/18188号公報には7-[4-(4-シアノフェニル)フェノキシ]ヘプタノヒドロキサム酸等のビフェニル誘導体が、EP770613号公報には3-チアゾール-2-イル-1,3-ジアザースピロ[4,5]デカン-2,4-ジオン等のイミダゾリジン-2,4-ジオン誘導体が、WO97/08143号公報には3-フタルイミド-3-(3,4-ジエトキシフェニル)プロピオニトリル等の環状アミド誘導体が、WO97/05105号公報には α -モノフルオロメチル- α -N-[(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ)ベンゾイル]グリシン ヒドロキサム酸等のN-(アロイル)グリシン ヒドロキサム酸誘導体がそれぞれ開示されている。しかしながら、これら公報には本発明化合物の開示は勿論、それを示唆する記載は見当たらない。

【0013】また、サイトカインを介在する疾患に有効な化合物として下記のような報告もなされている。例えば、特表平9-505055号公報には5-(3-メトキシフェニル)-2-メチル-4-(4-ピリジル)オキサゾール等のオキサゾール化合物が開示されている。しかしながら、同公報化合物はオキサゾールの4位、5位に置換されていてもよいアリール基又はヘテロアリール基を有する構造であり、またその効果はIL-1、IL-6、IL-8及びTNF等のサイトカインの阻害に有効である旨の記載のみであり、本発明化合物の開示は勿論、それを示唆する記載はなく、ましてや本発明のような構造の化合物がTNF- α 選択的産生阻害作用及び/又はIFN- γ 産生阻害作用を有する旨の記載は見当たらない。

【0014】特表平9-500137号公報には1-[3-(4-モルホリル)プロピル]-4-(4-フルオロフェニル)-5-(4-キノリル)イミダゾール等のトリ置換イミダゾール化合物が、特表平7-503018号公報には1-(4-ピリジル)-2-(4-フルオロフェニル)-4-フェニルイミダゾール等のピリジル置換イミダゾール誘導体が、特表平7-503017号公報には4-(4-フルオロフェニル)-2-(4-メチルチオフェニル)-5-(4-ピリジル)イミダ

ゾール等のイミダゾール誘導体が、WO97/12876号公報には4-[5-(3,4-ジクロロフェニル)-4-ピリジン-4-イル-1H-イミダゾール-2-イル]ピペリジン等のイミダゾール化合物がそれぞれ開示されている。しかしながら、これら公報も本発明化合物の開示は勿論、それを示唆する記載もなく、効果についてもサイトカインの阻害作用のみで本発明のごとき効果を有する旨の記載は見当たらない。

【0015】WO97/16442号公報、WO97/16441号公報及びWO97/16426号公報にはサイトカイン阻害剤としてピロール誘導体がそれぞれ開示されている。しかしながら、これら公報についても同様で本発明化合物を示唆する記載は勿論、その効果についてもサイトカインの阻害活性を有する旨の記載のみで本発明化合物のごとき効果を有する旨の記載も見当たらない。

【0016】更に、チアゾール化合物に関する報告も数多くなされている。例えば、WO95/00501号公報には4-(4-アミノスルホニルフェニル)-5-(4-フルオロフェニル)-2-メチルチアゾール及び3-(4-アミノスルホニルフェニル)-2-シクロヘキシル-5-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)チオフェン等のフェニル複素環が開示されている。しかしながら、同公報化合物は4-スルホニルフェニル基で置換されることを特徴とする複素環であり、またその作用についてもCOX-2選択的阻害作用のみの記載であり、本発明のごとき構造を有する化合物の記載は勿論、それを示唆する旨の記載はなく、ましてやTNF- α 選択的産生阻害作用及び/又はIFN- γ 産生阻害作用の記載も見当たらない。

【0017】US4632930号公報には5-シクロペンチル-4-メチルスルホニルフェニル)- α , α -ビス(トリフルオロメチル)チアゾール-2-メタノール等のチアゾール誘導体が開示されている。しかしながら、同公報化合物は高血圧症に有効な化合物であり、本発明のごとき効果の開示は勿論、それを示唆する記載も見当たらない。

【0018】特開平5-70446号公報にはN-[5-シクロヘキシル-4-(4-メトキシフェニル)チアゾール-2-イル]トリフルオロメタンスルホンアミド等のN-チアゾリルスルホンアミド誘導体が開示されている。しかしながら、同公報開示の化合物はチアゾール環の2位にスルホンアミド基を有することを特徴とするものであり、本発明化合物を示唆するものではなく、また効果についても抗炎症等の作用を有する旨の記載のみで、本発明のような構造の化合物がTNF- α 選択的産生阻害作用及び/又はIFN- γ 産生阻害作用を有する旨の記載は見当たらない。

【0019】WO96/03392号公報には2-エチル-4-(4-フルオロフェニル)-5-(4-メチル

スルホニルフェニル)チアゾール等のチアゾール化合物が開示されている。しかしながら、同公報化合物はチアゾール環の4位又は5位にスルホニルフェニル基を有することを特徴としており、本発明のごとき化合物の開示は勿論、それを示唆する旨の記載は見当らない。また、効果についても同公報にはC O X-2(シクロオキシゲナーゼ-2)選択的阻害活性を有する旨の記載のみであり、本発明のごとき組み合わせの化合物がTNF- α 選択的産生阻害作用及び/又はIFN- γ 産生阻害作用を有する旨の記載は勿論、それを示唆する旨の記載も見当らない。

【0020】特開平7-149746号公報には5-シクロヘキシル-4-(4-メトキシフェニル)-2-(4-ピバロイルオキシベンゼンスルホニル)アミノチアゾール等の2-置換アミノチアゾール誘導体が開示されている。しかしながら、同公報開示の化合物はチアゾール環の2位にアミノ基を有することを特徴としており、その作用についてはエラスターゼ阻害作用を有するものであり、本発明のごとき化合物及びその作用についての開示は勿論、それを示唆する旨の記載も見当らない。

【0021】WO96/16650号公報には5-シクロペンチル-2-メチルスルホニルアミノ-4-フェニルチアゾール等の2-アミノチアゾール誘導体が開示されている。しかしながら、同公報化合物はチアゾール環の2位がアミノ基で置換されていることを特徴としており、またその作用は抗菌作用、殺菌作用であり、本発明を示唆するものではない。

【0022】その他、特開昭62-178590号公報には抗真菌活性又は殺菌活性を有する化合物として4, 5-ビス(4-クロロフェニル)-2-(1H-イミダゾール-1-イル)メチルチアゾール等のチアゾール誘導体、特開平5-155871号公報にはコレシストキニン及びガストリン受容体の相互に影響を及ぼす化合物として2-[(2-インドリル)カルボニルアミノ]-4-フェニル-5-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)チアゾール等の2-アシルアミノ-5-チアゾール誘導体、特開平3-173874号公報にはリボキシゲナーゼ阻害作用を有する2-ベンジルチアゾール化合物が、WO94/03448号公報には5-リボキシゲナーゼ及び/又はシクロオキシゲナーゼ阻害作用を有する2-チアズリル-5-ヒドロキシ-1, 3-ピリミジン化合物が、特開平3-14569号公報には抗炎症作用又は5-リボキシゲナーゼ阻害作用等を有する化合物として2-アセチルアミノメチル-4, 5-ビス(4-メトキシフェニル)チアゾール等のチアゾール化合物が、特開昭63-66190号公報には抗炎症作用等を有する化合物として[(4, 5-ジフェニル-2-チアズリル)チオメチレン]ジホスホン酸等のジフェニルチアゾールジホスホン酸誘導体、特開平1-754

75号公報には抗炎症作用を有する化合物として5-(4-クロロフェニル)-4-(4-メトキシフェニル)-2-モルホリノアミノチアゾール等のジフェニルチアゾール誘導体、特開平4-154773号公報には抗炎症作用を有する化合物として5-(4, 5-ジフェニルチアゾール-2-イルオキシ)サリチル酸等のチアゾール誘導体、特開平57-183767号公報にはプロスタグランジン合成抑制作用等を有する化合物として2-エチルチオ-4, 5-ビス(4-クロロフェニル)チアゾール等のチアゾール誘導体、特開平3-27370号公報には4, 5-ビス(4-メトキシフェニル)-2-(N, N-ジメチルカルバモイル)チアゾール等のチアゾール化合物が、特開昭54-55566号公報には血小板密着及び血小板凝集に起因する疾患の抑制又は治療に有用な化合物として4, 5-ビス(p-メトキシフェニル)-2-チアゾールエタノール等のチアゾール化合物が、特開平7-149745号公報にはエラスターゼ阻害作用を有する化合物として5-フェニル-2-メチルアミノ-4-(4-ピバロイルオキシフェニル)チアゾール等の2-アミノチアゾール誘導体、特開昭61-10580号公報には抗炎症作用等を有する化合物として2-エチル-4-(3, 4-ジメトキシフェニル)-5-(3-ピリジル)チアゾール等の5-ピリジル-1, 3-チアゾール誘導体、特開平4-173782号公報には抗炎症作用等を有する化合物としてN-[5-(2, 4-ジニトロフェニル)-4-フェニルチアゾール-2-イル]トリフルオロメタンスルホンアミド等の2-スルホンアミド-4, 5-ジフェニルチアゾール誘導体、特開昭60-58981号公報には抗炎症作用等を有する化合物として2-エチル-4-(3, 4-ジメトキシフェニル)-5-(3-ピリジル)-1, 3-チアゾール等の5-ピリジル-1, 3-チアゾール誘導体、特開平4-117371号公報には抗炎症作用等を有する化合物として2-(3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-5-(4-メトキシフェニル)-4-(2-チエニル)チアゾール等のチアゾール誘導体、特開平3-173876号公報には抗炎症作用等を有する化合物として2-メタンスルホニルアミノ-5-(4-ニトロフェニル)-4-フェニルチアゾール等のジフェニルチアゾール誘導体、特開昭57-175171号公報には抗炎症作用等を有する化合物として4-(3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)-2-メチルチオ-5-フェニルチアゾール等の3, 5-ジ-tert-ブチル-4-ヒドロキシフェニル置換複素環化合物が、特表平7-500116号公報には殺菌剤として4-(4-クロロフェニル)-5-(4-メチルフェニル)-2-(2, 6-ジニトロ-4-トリフルオロフェニルアミノ)チアゾール等のN-複素環式ニトロアニリンが、特表平7-503023号公報には胃酸分泌阻害剤として

4-(4-アミノピリジン-2-イル)-5-(2-メチルフェニル)-2-プロピルチアゾール等のチアゾールピリジン誘導体が、特開平3-81268号公報には殺菌作用を有する化合物として2-メチル-4-(4'-メチルフェニル)-5-(1,2,4-トリアゾール-1-イル)-チアゾール等のチアゾール誘導体が、WO96/29330号公報には抗精神病作用を有する化合物として2-アミノ-4-(4-フルオロフェニル)-5-(ピロリジン-3-イル)チアゾール等のチアゾール誘導体がそれぞれ開示されている。しかしながら、これら公報には本発明開示化合物のごとき組み合わせの記載は勿論、それを示唆するような記載もなく、ましてやTNF- α 選択的産生阻害作用及び/又はIFN- γ 産生阻害作用を示唆する旨の記載も見当らない。

【0023】更にWO96/27980号公報にはCOX-2選択的阻害作用を有する化合物として2-フェニル-4-(シクロヘキシル)-5-[4-(メチルスルホニル)フェニル]オキサゾール等のオキサゾール化合物が開示されている。しかしながら、同公報化合物は4-スルホニルフェニル基で置換されることを特徴とするオキサゾール化合物であり、本発明化合物の開示は勿論、それを示唆する旨の記載も見当らない。

【0024】特開平8-325249号公報にはCOX-2選択的阻害作用を有する化合物として4-シクロヘキシル-2-エチル-5-(4-メチルスルホニルフェニル)オキサゾール等のオキサゾール誘導体が開示されている。しかしながら、同公報化合物は4-スルホニルフェニル基で置換されることを特徴とするオキサゾール化合物であり、本発明化合物の開示は勿論、それを示唆する旨の記載も見当らない。

【0025】特開平9-52882号公報にはCOX-2選択的阻害作用を有する化合物として5-(4-アミノスルホニル-3-フルオロフェニル)-2-メチル-4-シクロヘキシルオキサゾール等のオキサゾール誘導体が開示されている。しかしながら、同公報化合物は4-スルホニル-3-フルオロフェニル基等で置換されることを特徴とするオキサゾール化合物であり、本発明化合物の開示は勿論、それを示唆する旨の記載も見当らない。

【0026】

【発明が解決しようとする課題】本発明者等は、前記のごとくTNF- α の産生を選択的に阻害する化合物を提供すべく鋭意検討した結果、驚くべきことにチアゾールの置換基として4位にシクロペンチル基又はシクロヘキシル基等の置換されてもよいシクロアルキル基を、2位

にエチル基等の低級アルキル基又はヒドロキシメチル基等の低級ヒドロキシアルキル基等を、5位には特に上記A群から選ばれる1乃至3個の置換基で置換されたフェニル基等を有する化合物が優れたTNF- α 選択的産生阻害作用を有することを見出し、本発明を完成するに至った。更に、本発明化合物を検討した結果、驚くべきことにIFN- γ についても産生阻害作用を有し、また一部の化合物についてはPDE IV(ホスホジエステラーゼIV)の阻害作用を有することも判明した。

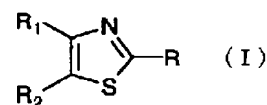
【0027】

【課題を解決するための手段】即ち、本発明は、下記(1)乃至(14)に示すチアゾール化合物又はその医薬上許容し得る塩及びそれらチアゾール化合物を含んでなる医薬組成物に関する。

(1)一般式(I)

【0028】

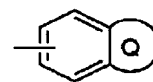
【化14】



【0029】〔式中、Rは低級アルキル基；低級ハロアルキル基；低級ヒドロキシアルキル基；低級アルコキシ低級アルキル基；アラルキルオキシ低級アルキル基；カルボキシ基；低級アルコキシカルボニル基；カルバモイル基；低級アルキルカルバモイル基又はジ低級アルキルカルバモイル基であり、R₁はハロゲン原子；低級アルキル基；水酸基；低級アルコキシ基；メルカプト基；低級アルキルチオ基；アミノ基；低級アルキルアミノ基及びジ低級アルキルアミノ基から選ばれる置換基で置換されてもよい炭素原子数3乃至7個のシクロアルキル基であり、R₂はアリール基；窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる複素原子を1乃至3個含んでなる芳香族複素環基(ここで、これらアリール基又は芳香族複素環基は下記A群から選ばれる1乃至3個の置換基で置換されてもよい)；一般式

【0030】

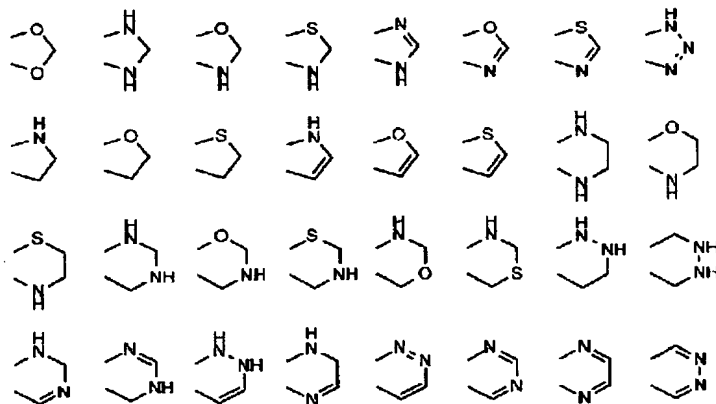
【化15】



【0031】(ここで、Qは

【0032】

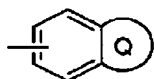
【化16】



【0033】であり、これらは下記F群から選ばれる1乃至3個の置換基で置換されてもよい)又は $-\text{CONH}-(\text{CH}_2)_n-\text{Q}_1$ [ここで、 Q_1 はアリール基;窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる複素原子を1乃至3個含んでなる芳香族複素環基;炭素原子数3乃至7個のシクロアルキル基(ここで、これらアリール基、複素環基又はシクロアルキル基は下記A群から選ばれる1乃至3個の置換基で置換されてもよい)又は一般式

【0034】

【化17】



【0035】(ここで、Qは前述のとおりであり、これらは下記F群から選ばれる1乃至3個の置換基で置換されてもよい)であり、nは0又は1乃至4から選ばれる整数である]である]で表わされるチアゾール化合物又はその医薬上許容し得る塩。

【0036】A群

シアノ基;ニトロ基;水酸基;ハロゲン原子;アミノ基;低級アルキルアミノ基;ジ低級アルキルアミノ基;(低級ヒドロキシアルキル)アミノ基;ジ(低級ヒドロキシアルキル)アミノ基;(低級ハロアルキル)アミノ基;ジ(低級ハロアルキル)アミノ基;(カルボキシ低級アルキル)アミノ基;ジ(カルボキシ低級アルキル)アミノ基;(低級アルコキシカルボニル低級アルキル)アミノ基;ジ(低級アルコキシカルボニル低級アルキル)アミノ基;(低級アルカノイル低級アルキル)アミノ基;ジ(低級アルカノイル低級アルキル)アミノ基;(カルバモイル低級アルキル)アミノ基;ジ(カルバモイル低級アルキル)アミノ基;(低級アルキルカルバモイル低級アルキル)アミノ基;ジ(低級アルキルカルバモイル低級アルキル)アミノ基;[(ジ低級アルキルカルバモイル)低級アルキル]アミノ基;ジ[(ジ低級アルキルカルバモイル)低級アルキル]アミノ基;アラールアミノ基;ジアラールアミノ基;低級アルカノイルアミノ基;ジ低級アルカノイルアミノ基;低級ハロアルカノイルアミノ基;ジ(低級ハロアルカノイル)アミ

ノ基;オキサールアミノ基;ジオキサールアミノ基;低級アルコキシアルアミノ基;ジ低級アルコキシアルアミノ基;(低級ヒドロキシアルカノイル)アミノ基;ジ(低級ヒドロキシアルカノイル)アミノ基;(低級アルコキシ低級アルカノイル)アミノ基;ジ(低級アルコキシ低級アルカノイル)アミノ基;低級アルコキシカルボニルアミノ基;ジ(低級アルコキシカルボニル)アミノ基;ウレイド基;低級アルキル置換ウレイド基;アラールキル置換ウレイド基;グアニジノ基;低級アルキル置換グアニジノ基;アラールキル置換グアニジノ基;低級アルカノイルオキシ基;カルバモイルオキシ基;低級アルキルカルバモイルオキシ基;ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基;ベンゾイル基;カルボキシ基;メルカプト基;1-ピペリジルカルボニル基;1-ピペラジニルカルボニル基;1-ピロリジニルカルボニル基;モルホリノカルボニル基;低級アルキル基;低級アルカノイル基;低級アルコキシ基;低級アルキルチオ基;低級イミドイル基;アミジノ基;カルバモイル基;低級アルコキシカルボニル基;窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる複素原子を1乃至3個含んでなる複素環基(ここで、これら低級アルキル基、低級アルカノイル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級イミドイル基及び低級アルコキシカルボニル基は下記B群から選ばれる1乃至2個の置換基で置換されてもよく、これらカルバモイル基及びアミジノ基は下記C群から選ばれる1乃至3個の置換基で置換されてもよく、これら1-ピペリジルカルボニル基、1-ピペラジニルカルボニル基、1-ピロリジニルカルボニル基及びモルホリノカルボニル基は下記D群から選ばれる1乃至2個の置換基で置換されてもよく、またこれら複素環基は下記E群より選ばれる1乃至3個の置換基で置換されてもよい)。

【0037】B群

水酸基;低級アルコキシ基;ハロゲン原子;メルカプト基;低級アルキルチオ基;カルバモイル基;低級アルキルカルバモイル基;ジ低級アルキルカルバモイル基;カルボキシ基;低級アルコキシカルボニル基;低級アルカノイル基;ベンゾイル基;カルバモイル低級アルコキシ基;低級アルキルカルバモイル低級アルコキシ基;(ジ

低級アルキルカルバモイル)低級アルコキシ基;カルボキシ低級アルコキシ基;低級アルコキシカルボニル低級アルコキシ基;低級アルカノイル低級アルコキシ基;カルバモイル低級アルキルチオ基;低級アルキルカルバモイル低級アルキルチオ基;(ジ低級アルキルカルバモイル)低級アルキルチオ基;カルボキシ低級アルキルチオ基;低級アルコキシカルボニル低級アルキルチオ基;低級アルカノイル低級アルキルチオ基;低級アルカノイルオキシ基;カルバモイルオキシ基;低級アルキルカルバモイルオキシ基;ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基;アミノ基;低級アルキルアミノ基;ジ低級アルキルアミノ基;(低級ヒドロキシアルキル)アミノ基;ジ(低級ヒドロキシアルキル)アミノ基;(低級ハロアルキル)アミノ基;ジ(低級ハロアルキル)アミノ基;(カルボキシ低級アルキル)アミノ基;ジ(カルボキシ低級アルキル)アミノ基;(低級アルコキシカルボニル低級アルキル)アミノ基;ジ(低級アルコキシカルボニル低級アルキル)アミノ基;(低級アルカノイル低級アルキル)アミノ基;ジ(低級アルカノイル低級アルキル)アミノ基;(カルバモイル低級アルキル)アミノ基;ジ(カルバモイル低級アルキル)アミノ基;(低級アルキルカルバモイル低級アルキル)アミノ基;ジ(低級アルキルカルバモイル低級アルキル)アミノ基;[(ジ低級アルキルカルバモイル)低級アルキル]アミノ基;ジ[(ジ低級アルキルカルバモイル)低級アルキル]アミノ基;アラールキルアミノ基;ジアラールキルアミノ基;低級アルカノイルアミノ基;ジ低級アルカノイルアミノ基;低級ハロアルカノイルアミノ基;ジ(低級ハロアルカノイル)アミノ基;オキサールアミノ基;ジオキサールアミノ基;低級アルコキシサリルアミノ基;ジ低級アルコキシサリルアミノ基;(低級ヒドロキシアルカノイル)アミノ基;ジ(低級ヒドロキシアルカノイル)アミノ基;(低級アルコキシ低級アルカノイル)アミノ基;ジ(低級アルコキシ低級アルカノイル)アミノ基;低級アルコキシカルボニルアミノ基;ジ(低級アルコキシカルボニル)アミノ基。

【0038】C群

低級アルキル基;低級ヒドロキシアルキル基;低級ハロアルキル基;カルボキシ低級アルキル基;メルカプト低級アルキル基;低級アルコキシカルボニル低級アルキル基;低級アルカノイル低級アルキル基;カルバモイル低級アルキル基;低級アルキルカルバモイル低級アルキル基;(ジ低級アルキルカルバモイル)低級アルキル基;アミノ低級アルキル基;低級アルキルアミノ低級アルキル基;(ジ低級アルキルアミノ)低級アルキル基;(カルバモイル)(カルボキシ)二置換低級アルキル基;(カルバモイル)(低級アルコキシカルボニル)二置換低級アルキル基;水酸基;低級アルコキシ基;炭素原子数3乃至7個のシクロアルキル基;アラールキル基;低級アルカノイルオキシ基;カルバモイルオキシ基;低級ア

ルキルカルバモイルオキシ基;ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基;低級アルコキシ低級アルコキシ基;低級アルカノイル低級アルコキシ基;カルバモイル低級アルコキシ基;低級アルキルカルバモイル低級アルコキシ基;(ジ低級アルキルカルバモイル)低級アルコキシ基;カルボキシ低級アルコキシ基;低級アルコキシカルボニル低級アルコキシ基;アミノ基;低級アルキルアミノ基;ジ低級アルキルアミノ基;(低級ヒドロキシアルキル)アミノ基;ジ(低級ヒドロキシアルキル)アミノ基;(低級ハロアルキル)アミノ基;ジ(低級ハロアルキル)アミノ基;(カルボキシ低級アルキル)アミノ基;ジ(カルボキシ低級アルキル)アミノ基;(低級アルコキシカルボニル低級アルキル)アミノ基;ジ(低級アルコキシカルボニル低級アルキル)アミノ基;(低級アルカノイル低級アルキル)アミノ基;ジ(低級アルカノイル低級アルキル)アミノ基;ジ(カルバモイル低級アルキル)アミノ基;(低級アルキルカルバモイル低級アルキル)アミノ基;ジ(低級アルキルカルバモイル低級アルキル)アミノ基;[(ジ低級アルキルカルバモイル)低級アルキル]アミノ基;ジ[(ジ低級アルキルカルバモイル)低級アルキル]アミノ基;アラールキルアミノ基;ジアラールキルアミノ基;低級アルカノイルアミノ基;ジ低級アルカノイルアミノ基;低級ハロアルカノイルアミノ基;ジ(低級ハロアルカノイル)アミノ基;オキサールアミノ基;ジオキサールアミノ基;低級アルコキシサリルアミノ基;ジ低級アルコキシサリルアミノ基;(低級ヒドロキシアルカノイル)アミノ基;ジ(低級ヒドロキシアルカノイル)アミノ基;(低級アルコキシ低級アルカノイル)アミノ基;ジ(低級アルコキシ低級アルカノイル)アミノ基;低級アルコキシカルボニルアミノ基;ジ(低級アルコキシカルボニル)アミノ基。

【0039】D群

低級アルキル基;水酸基;低級アルコキシ基;ハロゲン原子;アミノ基。

【0040】E群

水酸基;メルカプト基;ハロゲン原子;低級アルキル基;低級アルコキシ基;低級アルキルチオ基;アミノ基;オキソ基;低級ハロアルキル基;アラールキル基;低級ヒドロキシアルキル基;カルボキシ低級アルキル基;低級アルコキシカルボニル低級アルキル基;カルバモイル低級アルキル基;低級アルキルカルバモイル低級アルキル基;(ジ低級アルキルカルバモイル)低級アルキル基;低級アルカノイル低級アルキル基;低級アルコキシ低級アルキル基;カルボキシ低級アルコキシ基;低級アルコキシカルボニル低級アルコキシ基;カルバモイル低級アルコキシ;低級アルキルカルバモイル低級アルコキシ基;(ジ低級アルキルカルバモイル)低級アルコキシ基;低級アルカノイル低級アルコキシ基;(カルボキシ低級アルキル)アミノ基;(低級アルコキシカルボニル

低級アルキル)アミノ基; (カルバモイル低級アルキル)アミノ基; (低級アルキルカルバモイル低級アルキル)アミノ基; [(ジ低級アルキルカルバモイル)低級アルキル]アミノ基、

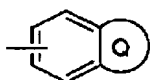
【0041】F'群

低級アルキル基; 水酸基; メルカプト基; ハロゲン原子; 低級アルコキシ基; 低級アルキルチオ基; アミノ基; オキソ基; 低級ハロアルキル基; カルボキシ低級アルキル基; 低級アルコキシカルボニル低級アルキル基; カルバモイル低級アルキル基; 低級アルキルカルバモイル低級アルキル基; (ジ低級アルキルカルバモイル)低級アルキル基; 低級アルカノイル低級アルキル基; 低級アルコキシ低級アルキル基; カルボキシ低級アルコキシ基; 低級アルコキシカルボニル低級アルコキシ基; カルバモイル低級アルコキシ基; 低級アルキルカルバモイル低級アルコキシ基; (ジ低級アルキルカルバモイル)低級アルコキシ基; 低級アルカノイル低級アルコキシ基; (カルボキシ低級アルキル)アミノ基; (低級アルコキシカルボニル低級アルキル)アミノ基; (カルバモイル低級アルキル)アミノ基; (低級アルキルカルバモイル低級アルキル)アミノ基; [(ジ低級アルキルカルバモイル)低級アルキル]アミノ基。

【0042】(2) Rが低級アルキル基; 低級ハロアルキル基; 低級ヒドロキシアルキル基又は低級アルコキシ低級アルキル基であり、R₁が低級アルキル基で置換されてもよい炭素原子数5乃至7個のシクロアルキル基であり、R₂がフェニル基又はナフチル基; ピロリル基、フリル基、チエニル基、チアゾリル基、オキサゾリル基、イミダゾリル基、イソチアゾリル基、イソオキサゾリル基、ピラゾリル基、オキサジアゾリル基、チアジアゾリル基、トリアゾリル基、ピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基及びトリアジニル基から選ばれる芳香族複素環基(ここで、これらフェニル基、ナフチル基又は芳香族複素環基は下記A'群から選ばれる1乃至3個の置換基で置換されてもよい); 一般式

【0043】

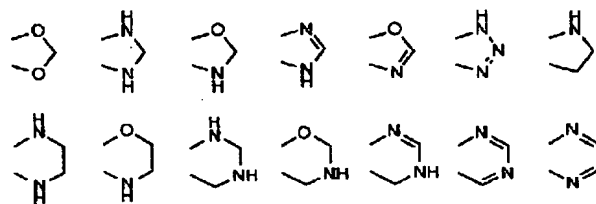
【化18】



【0044】(ここで、Qが

【0045】

【化19】



【0046】であり、これらは下記F'群から選ばれる1乃至3個の置換基で置換されてもよい)又は-CONH-(CH₂)_n-Q₁[ここで、Q₁がフェニル基又はナフチル基; ピロリル基、フリル基、チエニル基、チアゾリル基、オキサゾリル基、イミダゾリル基、イソチアゾリル基、イソオキサゾリル基、ピラゾリル基、オキサジアゾリル基、チアジアゾリル基、トリアゾリル基、ピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基及びトリアジニル基から選ばれる芳香族複素環基である(ここで、これらフェニル基、ナフチル基又は芳香族複素環基は下記A'群から選ばれる1乃至3個の置換基で置換されてもよい)であり、nが0又は1乃至2から選ばれる整数である]である上記(1)記載のチアゾール化合物又はその医薬上許容し得る塩。

【0047】A'群

シアノ基; ニトロ基; 水酸基; ハロゲン原子; アミノ基; 低級アルキルアミノ基; ジ低級アルキルアミノ基; (低級アルコキシカルボニル低級アルキル)アミノ基; (カルバモイル低級アルキル)アミノ基; 低級アルカノイルアミノ基; ジ低級アルカノイルアミノ基; 低級ハロアルカノイルアミノ基; 低級アルコキサリルアミノ基; (低級ヒドロキシアルカノイル)アミノ基; (低級アルコキシ低級アルカノイル)アミノ基; 低級アルコキシカルボニルアミノ基; ウレイド基; 低級アルキル置換ウレイド基; グアニジノ基; 低級アルカノイルオキシ基; ベンゾイル基; カルボキシ基; 1-ビペリジルカルボニル基; 1-ビペラジニルカルボニル基; 1-ピロリジニルカルボニル基; モルホリノカルボニル基; 低級アルキル基; 低級アルカノイル基; 低級アルコキシ基; 低級アルキルチオ基; 低級イミドイル基; アミジノ基; カルバモイル基; 低級アルコキシカルボニル基; 窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる複素原子を1乃至3個含んでなる複素環基(ここで、これら低級アルキル基、低級アルカノイル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級イミドイル基及び低級アルコキシカルボニル基は下記B'群から選ばれる1乃至2個の置換基で置換されてもよく、これらカルバモイル基及びアミジノ基は下記C'群から選ばれる1乃至3個の置換基で置換されてもよく、これら1-ビペリジルカルボニル基、1-ビペラジニルカルボニル基、1-ピロリジニルカルボニル基及びモルホリノカルボニル基は下記D'群から選ばれる1乃至2個の置換基で置換されてもよく、またこれら複素環基は下記E'群より選ばれる1乃至3個の置換基で置換されてもよい)。

【0048】B'群

水酸基; 低級アルコキシ基; カルバモイル基; 低級アルコキシカルボニル基; カルバモイル低級アルコキシ基; 低級アルカノイルオキシ基; カルバモイルオキシ基、

【0049】C'群

低級アルキル基; 低級ヒドロキシアルキル基; 低級ハロ

アルキル基；カルボキシ低級アルキル基；低級アルコキシカルボニル低級アルキル基；カルバモイル低級アルキル基；（ジ低級アルキルアミノ）低級アルキル基；（カルバモイル）（カルボキシ）二置換低級アルキル基；（カルバモイル）（低級アルコキシカルボニル）二置換低級アルキル基；水酸基；低級アルコキシ基；炭素原子数3乃至7個のシクロアルキル基；アラルキル基；低級アルカノイルオキシ基；カルバモイルオキシ基；ジ低級アルキルアミノ基、

【0050】D' 群

低級アルキル基、

【0051】E' 群

低級アルキル基；オキシ基；アラルキル基、

【0052】F' 群

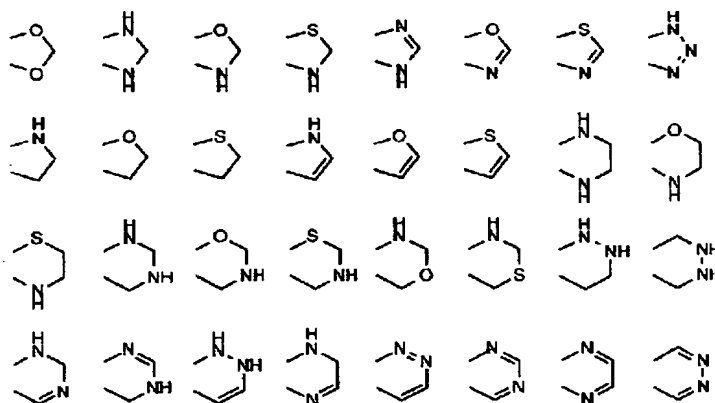
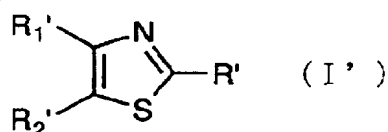
低級アルキル基；水酸基；オキシ基；カルバモイル低級アルキル基；低級アルキルカルバモイル低級アルキル基。

【0053】（3）Rがメチル基、エチル基、ヒドロキシメチル基又はメトキシメチル基であり、R₁がシクロペンチル基又はシクロヘキシル基である上記（1）記載のチアゾール化合物又はその医薬上許容し得る塩。

【0054】（4）一般式（I'）

【0055】

【化20】



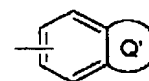
【0060】であり、これらは上記F群から選ばれる1乃至3個の置換基で置換されてもよい）である】で表わされるチアゾール化合物又はその医薬上許容し得る塩。

【0061】（5）R'が低級アルキル基；低級ハロアルキル基；低級ヒドロキシアリル基又は低級アルコキシ低級アルキル基であり、R₁'が低級アルキル基で置換されてもよい炭素原子数5乃至7個のシクロアルキル基であり、R₂'がアリール基（ここで、このアリール基は上記A'群から選ばれる1乃至3個の置換基で置換

【0056】〔式中、R'は低級アルキル基；低級ハロアルキル基；低級ヒドロキシアリル基；低級アルコキシ低級アルキル基；アラルキルオキシ低級アルキル基；カルボキシ基；低級アルコキシカルボニル基；カルバモイル基；低級アルキルカルバモイル基又はジ低級アルキルカルバモイル基であり、R₁'はハロゲン原子；低級アルキル基；水酸基；低級アルコキシ基；メルカプト基；低級アルキルチオ基；アミノ基；低級アルキルアミノ基及びジ低級アルキルアミノ基から選ばれる置換基で置換されてもよい炭素原子数3乃至7個のシクロアルキル基であり、R₂'はアリール基（ここで、このアリール基は上記A群から選ばれる1乃至3個の置換で置換されてもよい）又は一般式

【0057】

【化21】



【0058】（ここで、Q'は

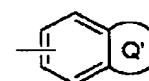
【0059】

【化22】

されてもよい）又は一般式

【0062】

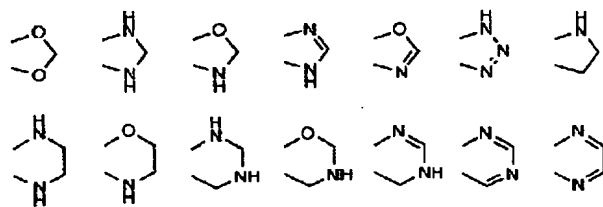
【化23】



【0063】（ここで、Q'が

【0064】

【化24】



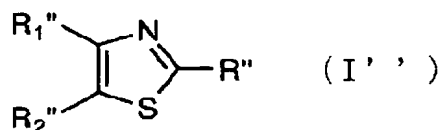
【0065】であり、これらは上記F'群から選ばれる1乃至3個の置換基で置換されてもよい)である上記(4)記載のチアゾール化合物又はその医薬上許容し得る塩。

【0066】(6) R' がメチル基、エチル基、ヒドロキシメチル基又はメトキシメチル基であり、R₁' がシクロペンチル基又はシクロヘキシル基であり、R₂' が低級アルキル基；ハロゲン原子；水酸基；アミノ基；シアノ基；ニトロ基；低級アルキル基、水酸基、低級アルカノイルオキシ基及びカルバモイルオキシ基から選ばれる1乃至3個の置換基で置換されてもよいアミノ基；低級アルカノイルオキシ基、カルバモイルオキシ基又はカルバモイル低級アルコキシ基で置換されてもよい低級イミドイル基；カルバモイル基；低級アルキルカルバモイル基；低級アルキル基で置換されてもよいウレイド基及びオキソ基で置換されてもよいイミダゾリジニル基から選ばれる1乃至2個の置換基で置換されてもよいフェニル基、3-ヒドロ-2-オキソ-1H-ベンゾイミダゾリル基、3-ヒドロ-2-オキソ-1H-インドリル基、2-オキソ-3H-ベンゾオキサゾリル基又は3-メチル-4-オキソ-3H-1, 3-ベンゾオキサジニル基である上記(4)記載のチアゾール化合物又はその医薬上許容し得る塩。

【0067】(7) 一般式(I'')

【0068】

【化25】



【0069】〔式中、R' は低級アルキル基；低級ハロアルキル基；低級ヒドロキシアルキル基；低級アルコキシ低級アルキル基；アラルキルオキシ低級アルキル基；カルボキシ基；低級アルコキシカルボニル基；カルバモイル基；低級アルキルカルバモイル基又はジ低級アルキルカルバモイル基であり、R₁' はハロゲン原子；低級アルキル基；水酸基；低級アルコキシ基；メルカプト基；低級アルキルチオ基；アミノ基；低級アルキルアミノ基及びジ低級アルキルアミノ基から選ばれる置換基で置換されてもよい炭素原子数3乃至7個のシクロアルキル基であり、R₂' は窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる複素原子を1乃至3個含んでなる芳香族複素環基である(ここで、この芳香族複素環基は

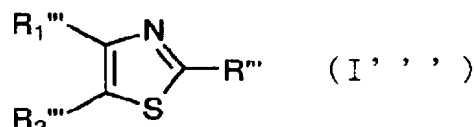
上記A群から選ばれる1乃至3個の置換基で置換されてもよい)〕で表わされるチアゾール化合物又はその医薬上許容し得る塩。

【0070】(8) R' が低級アルキル基；低級ハロアルキル基；低級ヒドロキシアルキル基又は低級アルコキシ低級アルキル基であり、R₁' が低級アルキル基で置換されてもよい炭素原子数5乃至7個のシクロアルキル基であり、R₂' が置換されてもよく、ピロリル基、フリル基、チエニル基、チアゾリル基、オキサゾリル基、イミダゾリル基、イソチアゾリル基、イソオキサゾリル基、ピラゾリル基、オキサジアゾリル基、チアジアゾリル基、トリアゾリル基、ピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基及びトリアジニル基から選ばれる芳香族複素環基(ここで、この芳香族複素環基は上記A'群から選ばれる1乃至3個の置換基で置換されてもよい)である上記(7)記載のチアゾール化合物又はその医薬上許容し得る塩。

【0071】(9) 一般式(I''')

【0072】

【化26】



【0073】〔式中、R' は低級アルキル基；低級ハロアルキル基；低級ヒドロキシアルキル基；低級アルコキシ低級アルキル基；アラルキルオキシ低級アルキル基；カルボキシ基；低級アルコキシカルボニル基；カルバモイル基；低級アルキルカルバモイル基又はジ低級アルキルカルバモイル基であり、R₁' はハロゲン原子；低級アルキル基；水酸基；低級アルコキシ基；メルカプト基；低級アルキルチオ基；アミノ基；低級アルキルアミノ基及びジ低級アルキルアミノ基から選ばれる置換基で置換されてもよい炭素原子数3乃至7個のシクロアルキル基であり、R₂' は-CONH-(CH₂)_n-Q₁' [ここで、Q₁' はアリール基；窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる複素原子を1乃至3個含んでなる芳香族複素環基；炭素原子数3乃至7個のシクロアルキル基である(ここで、これらアリール基、芳香族複素環基又はシクロアルキル基は上記A群から選ばれる1乃至3個の置換基で置換されてもよい)であり、n' は0又は1乃至4から選ばれる整数である]〕で表わされるチアゾール化合物又はその医薬上許容し得る塩。

【0074】(10) R' が低級アルキル基；低級ハロアルキル基；低級ヒドロキシアルキル基又は低級アルコキシ低級アルキル基であり、R₁' が低級アルキル基で置換されてもよい炭素原子数5乃至7個のシクロアルキル基であり、R₂' が-CONH-(C

$H_2)_n - Q_1$ [ここで、 Q_1 がアリール基；ピリジル基及びチアゾリル基から選ばれる置換されてもよい芳香族複素環基（ここで、これらアリール基又は芳香族複素環基は上記A'群から選ばれる1乃至3個の置換基で置換されてもよい）であり、 n が0又は1乃至2から選ばれる整数である]である上記(9)記載のチアゾール化合物又はその医薬上許容し得る塩。

【0075】(11) 5-(3-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)-4-シクロペンチル-2-エチルチアゾール；5-(4-アミノ-3-メチルフェニル)-4-シクロペンチル-2-エチルチアゾール；5-(4-シアノ-4-ニトロフェニル)-4-シクロペンチル-2-エチルチアゾール；5-(3-アセチルアミノ-4-カルバモイルメトキシフェニル)-4-シクロペンチル-2-エチルチアゾール；4-シクロペンチル-2-エチル-5-(3-ヒドロ-2-オキソ-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)チアゾール；4-シクロペンチル-2-エチル-5-(3-ヒドロ-2-オキソ-1H-インドール-6-イル)チアゾール；4-シクロペンチル-2-エチル-5-(2-オキソ-3H-ベンゾオキサゾール-6-イル)チアゾール；5-(4-カルバモイルフェニル)-4-シクロペンチル-2-ヒドロキシメチルチアゾール；4-シクロペンチル-2-エチル-5-[4-(2-オキソイミダゾリジン-1-イル)フェニル]チアゾール；4-シクロペンチル-2-エチル-5-[4-(N-ヒドロキシアミジノ)フェニル]チアゾール；4-シクロペンチル-2-エチル-5-[4-(1,3-ジメチルウレイド)フェニル]チアゾール；4-シクロペンチル-2-エチル-5-[4-(N-ヒドロキシアミジノ)-3-ニトロフェニル]チアゾール；5-[4-(N-アセトキシアミジノ)フェニル]-4-シクロペンチル-2-エチルチアゾール；4-シクロペンチル-2-エチル-5-(3-メチル-4-オキソ-3H-1,3-ベンゾオキサジン-7-イル)チアゾール；5-[4-(N-アセトキシアセトイミドイル)フェニル]-4-シクロペンチル-2-エチルチアゾール；5-[4-(N-カルバモイルオキシアセトイミドイル)フェニル]-4-シクロペンチル-2-エチルチアゾール；5-[4-(N-カルバモイルオキシアミジノ)フェニル]-4-シクロペンチル-2-エチルチアゾール；4-シクロペンチル-2-エチル-5-[4-(N-ヒドロキシ-N'-メチルアミジノ)フェニル]チアゾール；4-シクロペンチル-2-エチル-5-[4-(N-カルバモイルメトキシアセトイミドイル)フェニル]チアゾール及び4-シクロペンチル-2-エチル-5-[4-(N-メチルカルバモイル)フェニル]チアゾールからなる群より選ばれる上記(4)記載のチアゾール化合物又はその医薬上許容し得る塩。

【0076】(12) 上記(1)乃至(11)記載のチアゾール化合物又はその医薬上許容し得る塩を有効成分

としてなる医薬組成物。

【0077】(13) 上記(1)乃至(11)記載のチアゾール化合物又はその医薬上許容し得る塩を有効成分としてなるTNF（腫瘍壊死因子）- α 産生阻害剤。

【0078】(14) 上記(1)乃至(11)記載のチアゾール化合物又はその医薬上許容し得る塩を有効成分としてなるIFN（インタフェロン）- γ 産生阻害剤。

【0079】ここで、「低級アルキル基」とは、炭素原子数1乃至4個のアルキル基を意味し、具体的にはメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基等である。

【0080】「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子等である。

【0081】「低級ハロアルキル基」とは、前述の低級アルキル基にフッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子等のハロゲン原子が置換したものを意味し、具体的にはフルオロメチル基、クロロメチル基、ブロモメチル基、ジフルオロメチル基、ジクロロメチル基、トリフルオロメチル基、トリクロロメチル基、クロロエチル基、ジフルオロエチル基、トリフルオロエチル基、ベンタクロロエチル基、ブロモプロピル基、ジクロロプロピル基、トリフルオロプロピル基等である。

【0082】「低級ヒドロキシアルキル基」とは、前述の低級アルキル基に水酸基が置換したものを意味し、具体的にはヒドロキシメチル基、1-ヒドロキシエチル基、2-ヒドロキシエチル基、1-ヒドロキシプロピル基、2-ヒドロキシプロピル基、3-ヒドロキシプロピル基、2-ヒドロキシ-1-メチルエチル基、1-ヒドロキシ-1-メチルエチル基、1-ヒドロキシブチル基、2-ヒドロキシブチル基、3-ヒドロキシブチル基、4-ヒドロキシブチル基、1-ヒドロキシ-2-メチルプロピル基、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル基、3-ヒドロキシ-2-メチルプロピル基、1-ヒドロキシメチルプロピル基、1-ヒドロキシ-1-メチルプロピル基、2-ヒドロキシ-1-メチルプロピル基、3-ヒドロキシ-1-メチルプロピル基、2-ヒドロキシ-1,1-ジメチルエチル基等である。

【0083】「メルカプト低級アルキル基」とは、前述の低級アルキル基にメルカプト基が置換したものを意味し、具体的にはメルカプトメチル基、1-メルカプトエチル基、2-メルカプトエチル基、1-メルカプトプロピル基、2-メルカプトプロピル基、3-メルカプトプロピル基、2-メルカプト-1-メチルエチル基、1-メルカプト-1-メチルエチル基、1-メルカプトブチル基、2-メルカプトブチル基、3-メルカプトブチル基、4-メルカプトブチル基、1-メルカプト-2-メチルプロピル基、2-メルカプト-2-メチルプロピル基、3-メルカプト-2-メチルプロピル基、1-メルカプトメチルプロピル基、1-メルカプト-1-メチル

プロピル基、2-メルカプト-1-メチルプロピル基、3-メルカプト-1-メチルプロピル基、2-メルカプト-1, 1-ジメチルエチル基等である。

【0084】「低級アルコキシ基」とは、炭素原子数1乃至4個のアルコキシ基を意味し、具体的にはメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基等である。

【0085】「低級アルコキシ低級アルキル基」とは、前述の低級アルキル基に前述の低級アルコキシ基が置換したものを意味し、具体的にはメトキシメチル基、2-メトキシエチル基、3-メトキシプロピル基、4-メトキシブチル基、エトキシメチル基、2-エトキシエチル基、1-メトキシ-1-メチルエチル基等である。

【0086】「アリール基」とは、フェニル基、ナフチル基、アントリル基、フェナントリル基、ビフェニル基等である。

【0087】「アラルキル基」とは、前述の低級アルキル基に前述のアリール基が置換したものを意味し、具体的にはベンジル基、ベンズヒドリル基、トリチル基、フェネチル基、3-フェニルプロピル基、2-フェニルプロピル基、4-フェニルブチル基、ナフチルメチル基、2-ナフチルエチル基、4-ビフェニルメチル基、3-(4-ビフェニル)プロピル基等である。

【0088】「アラルキルオキシ基」とは、ベンジルオキシ基、フェネチルオキシ基、3-フェニルプロポキシ基、ナフチルメトキシ基、2-ナフチルエトキシ基、4-ビフェニルメトキシ基等である。

【0089】「アラルキルオキシ低級アルキル基」とは、前述の低級アルキル基に前述のアラルキルオキシ基が置換したものを意味し、具体的にはベンジルオキシメチル基、2-(ベンジルオキシ)エチル基、フェネチルオキシメチル基、3-フェニルプロポキシメチル基、ナフチルメトキシメチル基、2-ナフチルエトキシメチル基、4-ビフェニルメトキシメチル基等である。

【0090】「低級アルコキシカルボニル基」とは、炭素原子数2乃至5個の低級アルコキシカルボニル基を意味し、具体的にはメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、sec-ブトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基等である。

【0091】「低級アルキルカルバモイル基」とは、カルバモイル基に前述の低級アルキル基が置換したものを意味し、具体的にはメチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基、プロピルカルバモイル基、イソプロピルカルバモイル基、ブチルカルバモイル基、イソブチルカルバモイル基、sec-ブチルカルバモイル基、tert-ブチルカルバモイル基等である。

【0092】「ジ低級アルキルカルバモイル基」とは、

カルバモイル基に前述の低級アルキル基が同一又は異なってジ置換したものを意味し、具体的にはジメチルカルバモイル基、ジエチルカルバモイル基、ジプロピルカルバモイル基、ジイソプロピルカルバモイル基、ジブチルカルバモイル基、ジイソブチルカルバモイル基、ジsec-ブチルカルバモイル基、ジtert-ブチルカルバモイル基、N-エチル-N-メチルカルバモイル基、N-メチル-N-プロピルカルバモイル基、N-エチル-N-プロピルカルバモイル基等である。

【0093】「低級アルキルチオ基」とは、炭素原子数1乃至4個のアルキルチオ基を意味し、具体的にはメチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、ブチルチオ基、イソブチルチオ基、sec-ブチルチオ基、tert-ブチルチオ基等である。

【0094】「低級アルキルアミノ基」とは、アミノ基に前述の低級アルキル基が置換したものを意味し、具体的にはメチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、ブチルアミノ基、イソブチルアミノ基、sec-ブチルアミノ基、tert-ブチルアミノ基等である。

【0095】「ジ低級アルキルアミノ基」とは、アミノ基に前述の低級アルキル基が同一又は異なってジ置換したものを意味し、具体的にはジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジプロピルアミノ基、ジブチルアミノ基、N-エチル-N-メチルアミノ基、N-メチル-N-プロピルアミノ基、N-メチル-N-イソブチルアミノ基、N-エチル-N-tert-ブチルアミノ基等である。

【0096】「炭素原子数3乃至7個のシクロアルキル基」とは、具体的にはシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基等である。

【0097】「窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる複素原子を1乃至3個含んでなる芳香族複素環基」とは、窒素原子、酸素原子又は硫黄原子から選ばれる1乃至3個の複素原子を有する芳香族複素環基、好ましくは5乃至6員の芳香族複素環基を意味し、具体的にはピロリル基、フリル基、チエニル基、チアゾリル基、オキサゾリル基、イミダゾリル基、イソチアゾリル基、イソオキサゾリル基、ピラゾリル基、オキサジアゾリル基、チアジアゾリル基、トリアゾリル基、ピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、トリアジニル基等である。

【0098】「(低級ヒドロキシアルキル)アミノ基」とは、アミノ基に前述の低級ヒドロキシアルキル基が置換したものを意味し、具体的にはヒドロキシメチルアミノ基、1-ヒドロキシエチルアミノ基、2-ヒドロキシエチルアミノ基、1-ヒドロキシプロピルアミノ基、2-ヒドロキシプロピルアミノ基、3-ヒドロキシプロピルアミノ基、2-ヒドロキシ-1-メチルエチルアミノ

基、1-ヒドロキシ-1-メチルエチルアミノ基、1-ヒドロキシブチルアミノ基、2-ヒドロキシブチルアミノ基、3-ヒドロキシブチルアミノ基、4-ヒドロキシブチルアミノ基、1-ヒドロキシ-2-メチルプロピルアミノ基、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピルアミノ基、3-ヒドロキシ-2-メチルプロピルアミノ基、1-ヒドロキシメチルプロピルアミノ基、1-ヒドロキシ-1-メチルプロピルアミノ基、2-ヒドロキシ-1-メチルプロピルアミノ基、3-ヒドロキシ-1-メチルプロピルアミノ基、2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチルエチルアミノ基等である。

【0099】「ジ(低級ヒドロキシアシル基)アミノ基」とは、アミノ基に前述の低級ヒドロキシアシル基が同一又は異なって置換したものを意味し、具体的にはジヒドロキシメチル)アミノ基、ジ(2-ヒドロキシエチル)アミノ基、ジ(3-ヒドロキシプロピル)アミノ基、ジ(2-ヒドロキシプロピル)アミノ基、ジ(4-ヒドロキシブチル)アミノ基、(N-ヒドロキシメチル-N-2-ヒドロキシエチル)アミノ基等である。

【0100】「(低級ハロアルキル)アミノ基」とは、アミノ基に前述の低級ハロアルキル基が置換したものを意味し、具体的にはフルオロメチルアミノ基、クロロメチルアミノ基、ブロモメチルアミノ基、ジフルオロメチルアミノ基、ジクロロメチルアミノ基、トリフルオロメチルアミノ基、トリクロロメチルアミノ基、クロロエチルアミノ基、ジフルオロエチルアミノ基、トリフルオロエチルアミノ基、ペンタクロロエチルアミノ基、ブロモプロピルアミノ基、ジクロロプロピルアミノ基、トリフルオロプロピルアミノ基等である。

【0101】「ジ(低級ハロアルキル)アミノ基」とは、アミノ基に前述の低級ハロアルキル基が置換したものを意味し、具体的にはジ(フルオロメチル)アミノ基、ジ(クロロメチル)アミノ基、ジ(ブロモメチル)アミノ基、ジ(ジフルオロメチル)アミノ基、ジ(ジクロロメチル)アミノ基、ジ(トリフルオロメチル)アミノ基、ジ(トリクロロメチル)アミノ基、ジ(クロロエチル)アミノ基、ジ(ジフルオロエチル)アミノ基、ジ(トリフルオロエチル)アミノ基、ジ(ペンタクロロエチル)アミノ基、ジ(ブロモプロピル)アミノ基、ジ(ジクロロプロピル)アミノ基、ジ(トリフルオロプロピル)アミノ基等である。

【0102】「カルボキシ低級アルキル基」とは、前述の低級アルキル基にカルボキシ基が置換したものを意味し、具体的にはカルボキシメチル基、2-カルボキシエチル基、2-カルボキシプロピル基、3-カルボキシプロピル基、4-カルボキシブチル基等である。

【0103】「(カルボキシ低級アルキル)アミノ基」とは、アミノ基に前述のカルボキシ低級アルキル基が置換したものを意味し、具体的には(カルボキシメチル)アミノ基、(2-カルボキシエチル)アミノ基、(2-

カルボキシプロピル)アミノ基、(3-カルボキシプロピル)アミノ基、(4-カルボキシブチル)アミノ基等である。

【0104】「ジ(カルボキシ低級アルキル)アミノ基」とは、アミノ基に前述のカルボキシ低級アルキル基が置換したものを意味し、具体的にはジ(カルボキシメチル)アミノ基、ジ(2-カルボキシエチル)アミノ基、ジ(2-カルボキシプロピル)アミノ基、ジ(3-カルボキシプロピル)アミノ基、ジ(4-カルボキシブチル)アミノ基等である。

【0105】「低級アルコキシカルボニル低級アルキル基」とは、前述の低級アルキル基に前述の低級アルコキシカルボニル基が置換したものを意味し、具体的にはメトキシカルボニルメチル基、エトキシカルボニルメチル基、プロポキシカルボニルメチル基、イソプロポキシカルボニルメチル基、ブトキシカルボニルメチル基、イソブトキシカルボニルメチル基、sec-ブトキシカルボニルメチル基、tert-ブトキシカルボニルメチル基、2-メトキシカルボニルエチル基、2-エトキシカルボニルエチル基、2-プロポキシカルボニルエチル基、3-メトキシカルボニルプロピル基、3-エトキシカルボニルプロピル基、4-メトキシカルボニルブチル基、4-エトキシカルボニルブチル基等である。

【0106】「(低級アルコキシカルボニル低級アルキル)アミノ基」とは、アミノ基に前述の低級アルコキシカルボニル低級アルキル基が置換したものを意味し、具体的には(メトキシカルボニルメチル)アミノ基、(エトキシカルボニルメチル)アミノ基、(プロポキシカルボニルメチル)アミノ基、(イソプロポキシカルボニルメチル)アミノ基、(ブトキシカルボニルメチル)アミノ基、(イソブトキシカルボニルメチル)アミノ基、(sec-ブトキシカルボニルメチル)アミノ基、(tert-ブトキシカルボニルメチル)アミノ基、(2-メトキシカルボニルエチル)アミノ基、(2-エトキシカルボニルエチル)アミノ基、(2-プロポキシカルボニルエチル)アミノ基、(3-メトキシカルボニルプロピル)アミノ基、(3-エトキシカルボニルプロピル)アミノ基、(4-メトキシカルボニルブチル)アミノ基、(4-エトキシカルボニルブチル)アミノ基等である。

【0107】「ジ(低級アルコキシカルボニル低級アルキル)アミノ基」とは、アミノ基に前述の低級アルコキシカルボニル低級アルキル基が置換したものを意味し、具体的にはジ(メトキシカルボニルメチル)アミノ基、ジ(エトキシカルボニルメチル)アミノ基、ジ(プロポキシカルボニルメチル)アミノ基、ジ(イソプロポキシカルボニルメチル)アミノ基、ジ(ブトキシカルボニルメチル)アミノ基、ジ(イソブトキシカルボニルメチル)アミノ基、ジ(sec-ブトキシカルボニルメチル)アミノ基、ジ(tert-ブトキシカルボニルメチル)アミノ基、ジ(2-メトキシカルボニルエチル)アミノ基、ジ(2-エトキシカルボニルエチル)アミノ基、ジ(2-プロポキシカルボニルエチル)アミノ基、ジ(3-メトキシカルボニルプロピル)アミノ基、ジ(3-エトキシカルボニルプロピル)アミノ基、ジ(4-メトキシカルボニルブチル)アミノ基、ジ(4-エトキシカルボニルブチル)アミノ基等である。

ル)アミノ基、ジ(2-メトキシカルボニルエチル)アミノ基、ジ(2-エトキシカルボニルエチル)アミノ基、ジ(2-プロポキシカルボニルエチル)アミノ基、ジ(3-メトキシカルボニルプロピル)アミノ基、ジ(3-エトキシカルボニルプロピル)アミノ基、ジ(4-メトキシカルボニルブチル)アミノ基、ジ(4-エトキシカルボニルブチル)アミノ等である。

【0108】「低級アルカノイル基」とは、炭素原子数2乃至5個の低級アルカノイル基を意味し、具体的にはアセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、イソバレリル基、ヒバロイル基等である。

【0109】「低級アルカノイル低級アルキル基」とは、前述の低級アルキル基に前述の低級アルカノイル基が置換したものを意味し、具体的にはアセチルメチル基、2-アセチルエチル基、3-アセチルプロピル基、4-アセチルブチル基、プロピロニルメチル基、2-プロピオニルエチル基、3-プロピオニルプロピル基、ブチリルメチル基、2-ブチリルエチル基、イソブチリルメチル基、2-イソブチリルエチル基、バレリルメチル基、イソバレリルメチル基、ヒバロイルメチル基、2-ヒバロイルエチル基等である。

【0110】「(低級アルカノイル低級アルキル)アミノ基」とは、アミノ基に前述の低級アルカノイル低級アルキル基が置換したものを意味し、具体的には(アセチルメチル)アミノ基、(2-アセチルエチル)アミノ基、(3-アセチルプロピル)アミノ基、(4-アセチルブチル)アミノ基、(プロピロニルメチル)アミノ基、(2-プロピオニルエチル)アミノ基、(3-プロピオニルプロピル)アミノ基、(ブチリルメチル)アミノ基、(2-ブチリルエチル)アミノ基、(イソブチリルメチル)アミノ基、(2-イソブチリルエチル)アミノ基、(バレリルメチル)アミノ基、(イソバレリルメチル)アミノ基、(ヒバロイルメチル)アミノ基、(2-ヒバロイルエチル)アミノ基等である。

【0111】「ジ(低級アルカノイル低級アルキル)アミノ基」とは、アミノ基に前述の低級アルカノイル低級アルキル基が置換したものを意味し、具体的には(アセチルメチル)アミノ基、(2-アセチルエチル)アミノ基、(3-アセチルプロピル)アミノ基、(4-アセチルブチル)アミノ基、(プロピロニルメチル)アミノ基、(2-プロピオニルエチル)アミノ基、(3-プロピオニルプロピル)アミノ基、(ブチリルメチル)アミノ基、(2-ブチリルエチル)アミノ基、(イソブチリルメチル)アミノ基、(2-イソブチリルエチル)アミノ基、(バレリルメチル)アミノ基、(イソバレリルメチル)アミノ基、(ヒバロイルメチル)アミノ基、(2-ヒバロイルエチル)アミノ基等である。

【0112】「カルバモイル低級アルキル基」とは、前述のアルキル基にカルバモイル基が置換したものを意味

し、具体的にはカルバモイルメチル基、2-カルバモイルエチル基、3-カルバモイルプロピル基、4-カルバモイルブチル基、3-カルバモイル-1-メチルプロピル基、1-カルバモイルエチル基、2-カルバモイルプロピル基等である。

【0113】「(カルバモイル低級アルキル)アミノ基」とは、アミノ基に前述のカルバモイル低級アルキル基が置換したものを意味し、具体的には(カルバモイルメチル)アミノ基、(2-カルバモイルエチル)アミノ基、(3-カルバモイルプロピル)アミノ基、(4-カルバモイルブチル)アミノ基、(3-カルバモイル-1-メチルプロピル)アミノ基、(1-カルバモイルエチル)アミノ基、(2-カルバモイルプロピル)アミノ基等である。

【0114】「ジ(カルバモイル低級アルキル)アミノ基」とは、アミノ基に前述のカルバモイル低級アルキル基が置換したものを意味し、具体的にはジ(カルバモイルメチル)アミノ基、ジ(2-カルバモイルエチル)アミノ基、ジ(3-カルバモイルプロピル)アミノ基、ジ(4-カルバモイルブチル)アミノ基、ジ(3-カルバモイル-1-メチルプロピル)アミノ基、ジ(1-カルバモイルエチル)アミノ基、ジ(2-カルバモイルプロピル)アミノ基等である。

【0115】「低級アルキルカルバモイル低級アルキル基」とは、前述の低級アルキル基に前述の低級アルキルカルバモイル基が置換したものを意味し、具体的にはメチルカルバモイルメチル基、エチルカルバモイルメチル基、プロピルカルバモイルメチル基、イソプロピルカルバモイルメチル基、ブチルカルバモイルメチル基、イソブチルカルバモイルメチル基、sec-ブチルカルバモイルメチル基、tert-ブチルカルバモイルメチル基、2-(メチルカルバモイル)エチル基、2-(エチルカルバモイル)エチル基、2-(プロピルカルバモイル)エチル基、2-(イソプロピルカルバモイル)エチル基、2-(ブチルカルバモイル)エチル基、2-(イソブチルカルバモイル)エチル基、2-(sec-ブチルカルバモイル)エチル基、2-(tert-ブチルカルバモイル)エチル基、3-(メチルカルバモイル)プロピル基、3-(エチルカルバモイル)プロピル基、4-(メチルカルバモイル)ブチル基、4-(エチルカルバモイル)ブチル基等である。

【0116】「(低級アルキルカルバモイル低級アルキル)アミノ基」とは、アミノ基に前述の低級アルキルカルバモイル低級アルキル基が置換したものを意味し、具体的には(メチルカルバモイルメチル)アミノ基、(エチルカルバモイルメチル)アミノ基、(プロピルカルバモイルメチル)アミノ基、(イソプロピルカルバモイルメチル)アミノ基、(ブチルカルバモイルメチル)アミノ基、(イソブチルカルバモイルメチル)アミノ基、(sec-ブチルカルバモイルメチル)アミノ基、(tert-

tert-ブチルカルバモイルメチル) アミノ基、[2-(メチルカルバモイル) エチル] アミノ基、[2-(エチルカルバモイル) エチル] アミノ基、[2-(プロピルカルバモイル) エチル] アミノ基、[2-(イソプロピルカルバモイル) エチル] アミノ基、[2-(ブチルカルバモイル) エチル] アミノ基、[2-(イソブチルカルバモイル) エチル] アミノ基、[2-(sec-ブチルカルバモイル) エチル] アミノ基、[2-(tert-ブチルカルバモイル) エチル] アミノ基、[3-(メチルカルバモイル) プロピル] アミノ基、[3-(エチルカルバモイル) プロピル] アミノ基、[4-(メチルカルバモイル) ブチル] アミノ基、[4-(エチルカルバモイル) ブチル] アミノ基等である。

【0117】「ジ(低級アルキルカルバモイル低級アルキル) アミノ基」とは、アミノ基に前述の低級アルキルカルバモイル低級アルキル基が置換したものを意味し、具体的にはジ(メチルカルバモイルメチル) アミノ基、ジ(エチルカルバモイルメチル) アミノ基、ジ(プロピルカルバモイルメチル) アミノ基、ジ(イソプロピルカルバモイルメチル) アミノ基、ジ(sec-ブチルカルバモイルメチル) アミノ基、ジ(tert-ブチルカルバモイルメチル) アミノ基、ジ[2-(メチルカルバモイル) エチル] アミノ基、ジ[2-(エチルカルバモイル) エチル] アミノ基、ジ[2-(プロピルカルバモイル) エチル] アミノ基、ジ[2-(イソプロピルカルバモイル) エチル] アミノ基、ジ[2-(ブチルカルバモイル) エチル] アミノ基、ジ[2-(イソブチルカルバモイル) エチル] アミノ基、ジ[2-(sec-ブチルカルバモイル) エチル] アミノ基、ジ[2-(tert-ブチルカルバモイル) エチル] アミノ基、ジ[3-(メチルカルバモイル) プロピル] アミノ基、ジ[3-(エチルカルバモイル) プロピル] アミノ基、ジ[4-(メチルカルバモイル) ブチル] アミノ基、ジ[4-(エチルカルバモイル) ブチル] アミノ基等である。

【0118】「ジ(低級アルキルカルバモイル) 低級アルキル基」とは、前述の低級アルキル基に前述のジ低級アルキルカルバモイル基が置換したものを意味し、具体的には(ジメチルカルバモイル) メチル基、(ジエチルカルバモイル) メチル基、(ジプロピルカルバモイル) メチル基、(ジイソプロピルカルバモイル) メチル基、(ジブチルカルバモイル) メチル基、(ジイソブチルカルバモイル) メチル基、(ジsec-ブチルカルバモイル) メチル基、(ジtert-ブチルカルバモイル) メチル基、(N-エチル-N-メチルカルバモイル) メチル基、(N-メチル-N-プロピルカルバモイル) メチル基、(N-エチル-N-ブチルカルバモイル) メチル基、2-(ジメチルカルバモイル) エチル基、2-(ジエチルカルバモイル) エチル基、2-(ジ

プロピルカルバモイル) エチル基、2-(ジイソプロピルカルバモイル) エチル基、2-(ジブチルカルバモイル) エチル基、2-(ジイソブチルカルバモイル) エチル基、2-(ジsec-ブチルカルバモイル) エチル基、2-(ジtert-ブチルカルバモイル) エチル基、3-(ジメチルカルバモイル) プロピル基、3-(ジエチルカルバモイル) プロピル基、4-(ジメチルカルバモイル) ブチル基、4-(ジエチルカルバモイル) ブチル基等である。

【0119】「[(ジ低級アルキルカルバモイル) 低級アルキル] アミノ基」とは、アミノ基に前述の(ジ低級アルキルカルバモイル) 低級アルキル基が置換したものを意味し、具体的には[(ジメチルカルバモイル) メチル] アミノ基、[(ジエチルカルバモイル) メチル] アミノ基、[(ジプロピルカルバモイル) メチル] アミノ基、[(ジイソプロピルカルバモイル) メチル] アミノ基、[(ジブチルカルバモイル) メチル] アミノ基、[(ジイソブチルカルバモイル) メチル] アミノ基、[(ジsec-ブチルカルバモイル) メチル] アミノ基、[(ジtert-ブチルカルバモイル) メチル] アミノ基、[(N-エチル-N-メチルカルバモイル) メチル] アミノ基、[(N-メチル-N-プロピルカルバモイル) メチル] アミノ基、[(N-エチル-N-プロピルカルバモイル) メチル] アミノ基、[2-(ジメチルカルバモイル) エチル] アミノ基、[2-(ジエチルカルバモイル) エチル] アミノ基、[2-(ジプロピルカルバモイル) エチル] アミノ基、[2-(ジイソプロピルカルバモイル) エチル] アミノ基、[2-(ジブチルカルバモイル) エチル] アミノ基、[2-(ジイソブチルカルバモイル) エチル] アミノ基、[2-(ジsec-ブチルカルバモイル) エチル] アミノ基、[2-(ジtert-ブチルカルバモイル) エチル] アミノ基、[3-(ジメチルカルバモイル) プロピル] アミノ基、[3-(ジエチルカルバモイル) プロピル] アミノ基、[4-(ジメチルカルバモイル) ブチル] アミノ基、[4-(ジエチルカルバモイル) ブチル] アミノ基等である。

【0120】「ジ[(ジ低級アルキルカルバモイル) 低級アルキル] アミノ基」とは、アミノ基に前述の(ジ低級アルキルカルバモイル) 低級アルキル基が置換したものを意味し、具体的にはジ[(ジメチルカルバモイル) メチル] アミノ基、ジ[(ジエチルカルバモイル) メチル] アミノ基、ジ[(ジプロピルカルバモイル) メチル] アミノ基、ジ[(ジイソプロピルカルバモイル) メチル] アミノ基、ジ[(ジブチルカルバモイル) メチル] アミノ基、ジ[(ジイソブチルカルバモイル) メチル] アミノ基、ジ[(ジsec-ブチルカルバモイル) メチル] アミノ基、ジ[(ジtert-ブチルカルバモイル) メチル] アミノ基、ジ[(N-エチル-N-メチルカルバモイル) メチル] アミノ基、ジ[(N-

メチル-N-プロピルカルバモイル)メチル]アミノ基、ジ[(N-エチル-N-プロピルカルバモイル)メチル]アミノ基、ジ[2-(ジメチルカルバモイル)エチル]アミノ基、ジ[2-(ジエチルカルバモイル)エチル]アミノ基、ジ[2-(ジプロピルカルバモイル)エチル]アミノ基、ジ[2-(ジイソプロピルカルバモイル)エチル]アミノ基、ジ[2-(ジブチルカルバモイル)エチル]アミノ基、ジ[2-(ジイソブチルカルバモイル)エチル]アミノ基、ジ[2-(ジ-sec-ブチルカルバモイル)エチル]アミノ基、ジ[2-(ジ-tert-ブチルカルバモイル)エチル]アミノ基、ジ[3-(ジメチルカルバモイル)プロピル]アミノ基、ジ[3-(ジエチルカルバモイル)プロピル]アミノ基、ジ[4-(ジメチルカルバモイル)ブチル]アミノ基、ジ[4-(ジエチルカルバモイル)ブチル]アミノ基等である。

【0121】「アラルキルアミノ基」とは、アミノ基に前述のアラルキル基が置換したものを意味し、具体的にはベンジルアミノ基、フェネチルアミノ基、(3-フェニルプロピル)アミノ基、(2-フェニルプロピル)アミノ基、(4-フェニルブチル)アミノ基、(ナフチルメチル)アミノ基、(2-ナフチルエチル)アミノ基、(4-ビフェニルメチル)アミノ基、(3-(4-ビフェニル)プロピル)アミノ基等である。

【0122】「ジアラルキルアミノ基」とは、アミノ基に前述のアラルキル基がジ置換したものを意味し、具体的にはジベンジルアミノ基、ジフェネチルアミノ基、ジ(3-フェニルプロピル)アミノ基、ジ(2-フェニルプロピル)アミノ基、ジ(4-フェニルブチル)アミノ基、ジ(ナフチルメチル)アミノ基、ジ(2-ナフチルエチル)アミノ基等である。

【0123】「低級アルカノイルアミノ基」とは、アミノ基に前述の低級アルカノイル基が置換したものを意味し、具体的にはアセチルアミノ基、プロピオニルアミノ基、ブチリルアミノ基、イソブチリルアミノ基、バレリルアミノ基、イソバレリルアミノ基、ピバロイルアミノ基等である。

【0124】「ジ低級アルカノイルアミノ基」とは、アミノ基に前述の低級アルカノイル基がジ置換したものを意味し、具体的にはジアセチルアミノ基、ジプロピオニルアミノ基、ジブチリルアミノ基、ジイソブチリルアミノ基、ジバレリルアミノ基、ジイソバレリルアミノ基、ジピバロイルアミノ基等である。

【0125】「低級ハロアルカノイルアミノ基」とは、アミノ基に前述のハロゲン原子で置換された前述の低級アルカノイル基が置換したものを意味し、具体的にはクロロアセチルアミノ基、フルオロアセチルアミノ基、ブロモアセチルアミノ基、ジクロロアセチルアミノ基、ジフルオロアセチルアミノ基、トリフルオロアセチルアミノ基、トリクロロアセチルアミノ基、クロロプロピオニルアミノ基、ジフルオロプロピオニルアミノ基、トリフルオロプロピオニルアミノ基、プロモブチリルアミノ基、ジクロロブチリルアミノ基、トリフルオロバレリルアミノ基等である。

【0126】「ジ(低級ハロアルカノイル)アミノ基」とは、アミノ基に前述のハロゲン原子で置換された前述の低級アルカノイル基がジ置換したものを意味し、具体的にはジ(クロロアセチル)アミノ基、ジ(フルオロアセチル)アミノ基、ジ(ブロモアセチル)アミノ基、ジ(ジクロロアセチル)アミノ基、ジ(ジフルオロアセチル)アミノ基、ジ(トリフルオロアセチル)アミノ基、ジ(トリクロロアセチル)アミノ基、ジ(クロロプロピオニル)アミノ基、ジ(ジフルオロプロピオニル)アミノ基、ジ(トリフルオロプロピオニル)アミノ基、ジ(プロモブチリル)アミノ基、ジ(ジクロロブチリル)アミノ基、ジ(トリフルオロバレリル)アミノ基等である。

【0127】「低級アルコキシリルアミノ基」とは、アミノ基に炭素原子数3乃至6個の低級アルコキシリル基が置換したものを意味し、具体的にはメトキシリルアミノ基、エトキシリルアミノ基、プロポキシリルアミノ基、イソプロポキシリルアミノ基、ブトキシリルアミノ基、イソブトキシリルアミノ基、sec-ブトキシリルアミノ基、tert-ブトキシリルアミノ基等である。

【0128】「ジ低級アルコキシリルアミノ基」とは、アミノ基に炭素原子数3乃至6個の低級アルコキシリル基がジ置換したものを意味し、具体的にはジメトキシリルアミノ基、ジエトキシリルアミノ基、ジプロポキシリルアミノ基、ジイソプロポキシリルアミノ基、ジブトキシリルアミノ基、ジイソブトキシリルアミノ基、ジ-sec-ブトキシリルアミノ基、ジ-tert-ブトキシリルアミノ基等である。

【0129】「(低級ヒドロキシアルカノイル)アミノ基」とは、アミノ基に水酸基で置換された前述の低級アルカノイル基が置換したものを意味し、具体的には(ヒドロキシアセチル)アミノ基、(2-ヒドロキシプロピオニル)アミノ基、(3-ヒドロキシプロピオニル)アミノ基、(2-ヒドロキシブチリル)アミノ基、(3-ヒドロキシブチリル)アミノ基、(4-ヒドロキシブチリル)アミノ基、(5-ヒドロキシバレリル)アミノ基、(4-ヒドロキシ-2-メチルプロピオニル)アミノ基、(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピオニル)アミノ基等である。

【0130】「ジ(低級ヒドロキシアルカノイル)アミノ基」とは、アミノ基に水酸基で置換された前述の低級アルカノイル基がジ置換したものを意味し、具体的にはジ(ヒドロキシアセチル)アミノ基、ジ(2-ヒドロキシプロピオニル)アミノ基、ジ(3-ヒドロキシプロピオニル)アミノ基、ジ(2-ヒドロキシブチリル)アミノ基、ジ(3-ヒドロキシブチリル)アミノ基、ジ(4-

ヒドロキシブチリル)アミノ基、ジ(5-ヒドロキシバレリル)アミノ基、ジ(4-ヒドロキシ-2-メチルプロピオニル)アミノ基、ジ(3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピオニル)アミノ基等である。

【0131】「(低級アルコキシ低級アルカノイル)アミノ基」とは、アミノ基に水酸基で置換された前述の低級アルカノイル基が置換したものを意味し、具体的には(メトキシアセチル)アミノ基、(2-メトキシプロピオニル)アミノ基、(3-メトキシプロピオニル)アミノ基、(2-メトキシブチリル)アミノ基、(3-メトキシブチリル)アミノ基、(4-メトキシブチリル)アミノ基、(5-メトキシバレリル)アミノ基、(4-メトキシ-2-メチルプロピオニル)アミノ基、(3-メトキシ-2, 2-ジメチルプロピオニル)アミノ基、(エトキシアセチル)アミノ基、(2-エトキシプロピオニル)アミノ基、(3-エトキシプロピオニル)アミノ基、(2-エトキシブチリル)アミノ基、(3-エトキシブチリル)アミノ基、(4-エトキシブチリル)アミノ基、(5-エトキシバレリル)アミノ基、(4-エトキシ-2-メチルプロピオニル)アミノ基、(3-エトキシ-2, 2-ジメチルプロピオニル)アミノ基、(プロポキシアセチル)アミノ基、(3-プロポキシプロピオニル)アミノ基、(ブトキシアセチル)アミノ基、(3-ブトキシプロピオニル)アミノ基等である。

【0132】「ジ(低級アルコキシ低級アルカノイル)アミノ基」とは、アミノ基に水酸基で置換された前述の低級アルカノイル基が置換したものを意味し、具体的にはジ(メトキシアセチル)アミノ基、ジ(2-メトキシプロピオニル)アミノ基、ジ(3-メトキシプロピオニル)アミノ基、ジ(2-メトキシブチリル)アミノ基、ジ(3-メトキシブチリル)アミノ基、ジ(4-メトキシブチリル)アミノ基、ジ(5-メトキシバレリル)アミノ基、ジ(4-メトキシ-2-メチルプロピオニル)アミノ基、ジ(3-メトキシ-2, 2-ジメチルプロピオニル)アミノ基、ジ(エトキシアセチル)アミノ基、ジ(2-エトキシプロピオニル)アミノ基、ジ(3-エトキシプロピオニル)アミノ基、ジ(2-エトキシブチリル)アミノ基、ジ(3-エトキシブチリル)アミノ基、ジ(4-エトキシブチリル)アミノ基、ジ(5-エトキシバレリル)アミノ基、ジ(4-エトキシ-2-メチルプロピオニル)アミノ基、ジ(3-エトキシ-2, 2-ジメチルプロピオニル)アミノ基、ジ(プロポキシアセチル)アミノ基、ジ(3-プロポキシプロピオニル)アミノ基、ジ(ブトキシアセチル)アミノ基、ジ(3-ブトキシプロピオニル)アミノ基等である。

【0133】「低級アルコキシカルボニルアミノ基」とは、アミノ基に前述の低級アルコキシカルボニル基が置換したものを意味し、具体的にはメトキシカルボニルアミノ基、エトキシカルボニルアミノ基、プロポキシカルボニルアミノ基、イソプロポキシカルボニルアミノ基、

ブトキシカルボニルアミノ基、イソブトキシカルボニルアミノ基、sec-ブトキシカルボニルアミノ基、tert-ブトキシカルボニルアミノ基等である。

【0134】「ジ(低級アルコキシカルボニル)アミノ基」とは、アミノ基に前述の低級アルコキシカルボニル基が置換したものを意味し、具体的にはジ(メトキシカルボニル)アミノ基、ジ(エトキシカルボニル)アミノ基、ジ(プロポキシカルボニル)アミノ基、ジ(イソプロポキシカルボニル)アミノ基、ジ(ブトキシカルボニル)アミノ基、ジ(イソブトキシカルボニル)アミノ基、ジ(sec-ブトキシカルボニル)アミノ基、ジ(tert-ブトキシカルボニル)アミノ基等である。

【0135】「低級アルキル置換ウレイド基」とは、ウレイド基に前述の低級アルキル基が1以上置換したものを意味し、具体的には3-メチルウレイド基、3-エチルウレイド基、3-プロピルウレイド基、3-イソプロピルウレイド基、3-ブチルウレイド基、3-イソブチルウレイド基、3-sec-ブチルウレイド基、3-tert-ブチルウレイド基、3, 3-ジメチルウレイド基、3, 3-ジエチルウレイド基、3, 3-イソプロピルウレイド基、1, 3-ジメチルウレイド基、3-エチル-1-メチルウレイド基、1, 3-ジエチルウレイド基、1, 3-ジイソブチルウレイド基、1, 3, 3-トリメチルウレイド基等である。

【0136】「アラルキル置換ウレイド基」とは、ウレイド基に前述のアラルキル基が1以上置換したものを意味し、具体的には3-ベンジルウレイド基、3-フェニルウレイド基、3-(3-フェニルプロピル)ウレイド基、3-(2-ナフチルメチル)ウレイド基、3, 3-ジベンジルウレイド基、1, 3-ジベンジルウレイド基等である。

【0137】「低級アルキル置換グアニジノ基」とは、グアニジノ基に前述の低級アルキル基が1以上置換したものを意味し、具体的には3-メチルグアニジノ基、3-エチルグアニジノ基、3-プロピルグアニジノ基、3-イソプロピルグアニジノ基、3-ブチルグアニジノ基、3-イソブチルグアニジノ基、3-sec-ブチルグアニジノ基、3-tert-ブチルグアニジノ基、3, 3-ジメチルグアニジノ基、3, 3-ジエチルグアニジノ基、1, 3-イソプロピルグアニジノ基、2, 3-ジメチルウレイド基、3-エチル-2-メチルウレイド基、1, 3-ジメチルグアニジノ基、1, 3-ジエチルグアニジノ基、1, 2, 3-トリメチルウレイド基等である。

【0138】「アラルキル置換グアニジノ基」とは、グアニジノ基に前述のアラルキル基が1以上置換したものを意味し、具体的には3-ベンジルグアニジノ基、3-フェニルグアニジノ基、3-(3-フェニルプロピル)グアニジノ基、3-(2-ナフチルメチル)グアニジノ基、3, 3-ジベンジルグアニジノ基、2, 3-ジ

ベンジルグアニジノ基、1,3-ジベンジルグアニジノ基等である。

【0139】「低級アルカノイルオキシ基」とは、炭素原子数2乃至5個の低級アルカノイルオキシ基を意味し、具体的にはアセチルオキシ基、プロピオニルオキシ基、ブチリルオキシ基、イソブチリルオキシ基、バレリルオキシ基、イソバレリルオキシ基、ピバロイルオキシ基等である。

【0140】「低級アルキルカルバモイルオキシ基」とは、カルバモイルオキシ基に前述の低級アルキル基が置換したものを意味し、具体的にはメチルカルバモイルオキシ基、エチルカルバモイルオキシ基、プロピルカルバモイルオキシ基、イソプロピルカルバモイルオキシ基、ブチルカルバモイルオキシ基、イソブチルカルバモイルオキシ基、sec-ブチルカルバモイルオキシ基、tert-ブチルカルバモイルオキシ基等である。

【0141】「ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基」とは、カルバモイルオキシ基に前述の低級アルキル基が同一又は異なってジ置換したものを意味し、具体的にはジメチルカルバモイルオキシ基、ジエチルカルバモイルオキシ基、ジプロピルカルバモイルオキシ基、ジイソプロピルカルバモイルオキシ基、ジブチルカルバモイルオキシ基、ジイソブチルカルバモイルオキシ基、ジsec-ブチルカルバモイルオキシ基、ジtert-ブチルカルバモイルオキシ基、N-エチル-N-メチルカルバモイルオキシ基、N-メチル-N-プロピルカルバモイルオキシ基、N-エチル-N-ブチルカルバモイルオキシ基等である。

【0142】「低級イミドイル基」とは、炭素原子数2乃至5個の低級イミドイル基を意味し、具体的にはアセトイミドイル基、プロピオンイミドイル基、ブチルイミドイル基、イソブチルイミドイル基、バレリイミドイル基、イソバレリイミドイル基、ピバリイミドイル基等である。

【0143】「窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる複素原子を1乃至3個含んでなる複素環基」とは、窒素原子、酸素原子又は硫黄原子から選ばれる1乃至3個の複素原子を有する複素環基、好ましくは5乃至6員の複素環基を意味し、具体的にはピロリル基、フリル基、チエニル基、チアゾリル基、オキサゾリル基、イミダゾリル基、イソチアゾリル基、イソオキサゾリル基、ピラゾリル基、オキサジアゾリル基、チアジアゾリル基、トリアゾリル基、ピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、トリアジニル基、ピロリジニル基、ピロリニル基、イミダゾリジニル基、イミダゾリニル基、ピラゾリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、オキサゾリジニル基、オキサゾリニル基、チアゾリジニル基、チアゾリニル基等である。

【0144】「カルバモイル低級アルコキシ基」とは、

前述の低級アルコキシ基にカルバモイル基が置換したものを意味し、カルバモイルメトキシ基、1-カルバモイルエトキシ基、2-カルバモイルエトキシ基、1-カルバモイルプロボキシ基、2-カルバモイルプロボキシ基、3-カルバモイルプロボキシ基、2-カルバモイル-1-メチルエトキシ基、1-カルバモイル-1-メチルエトキシ基、1-カルバモイルブトキシ基、2-カルバモイルブトキシ基、3-カルバモイルブトキシ基、4-カルバモイルブトキシ基、1-カルバモイル-2-メチルプロボキシ基、2-カルバモイル-2-メチルプロボキシ基、3-カルバモイル-2-メチルプロボキシ基、1-カルバモイルメチルプロボキシ基、1-カルバモイル-1-メチルプロボキシ基、2-カルバモイル-1-メチルプロボキシ基、3-カルバモイル-1-メチルプロボキシ基、2-カルバモイル-1,1-ジメチルエトキシ基等である。

【0145】「低級アルキルカルバモイル低級アルコキシ基」とは、前述のカルバモイル低級アルコキシ基に前述の低級アルキル基が置換したものを意味し、具体的にはメチルカルバモイルメトキシ基、エチルカルバモイルメトキシ基、プロピルカルバモイルメトキシ基、イソプロピルカルバモイルメトキシ基、tert-ブチルカルバモイルメトキシ基、2-(メチルカルバモイル)エトキシ基、2-(エチルカルバモイル)エトキシ基、2-(プロピルカルバモイル)エトキシ基、2-(イソプロピルカルバモイル)エトキシ基、3-(メチルカルバモイル)プロボキシ基、3-(エチルカルバモイル)プロボキシ基、4-(メチルカルバモイル)ブトキシ基、2-(エチルカルバモイル)-2-メチルプロボキシ基等である。

【0146】「(ジ低級アルキルカルバモイル)低級アルコキシ基」とは、前述のカルバモイル低級アルコキシ基に前述の低級アルキル基がジ置換したものを意味し、具体的には(ジメチルカルバモイル)メトキシ基、(ジエチルカルバモイル)メトキシ基、(ジプロピルカルバモイル)メトキシ基、(ジイソプロピルカルバモイル)メトキシ基、(ジtert-ブチルカルバモイル)メトキシ基、2-(ジメチルカルバモイル)エトキシ基、2-(ジエチルカルバモイル)エトキシ基、2-(ジプロピルカルバモイル)エトキシ基、2-(ジイソプロピルカルバモイル)エトキシ基、3-(ジメチルカルバモイル)プロボキシ基、3-(ジエチルカルバモイル)プロボキシ基、4-(ジメチルカルバモイル)ブトキシ基、2-(ジエチルカルバモイル)-2-メチルプロボキシ基等である。

【0147】「カルボキシ低級アルコキシ基」とは、前述の低級アルコキシ基にカルボキシ基が置換したものを意味し、具体的にはカルボキシメトキシ基、2-カルボキシエトキシ基、3-カルボキシプロボキシ基、4-カルボキシブトキシ基、2-カルボキシ-1-エトキシ

基、1-カルボキシ-1-エトキシ基、3-カルボキシ-2-メチルプロポキシ基、3-カルボキシ-1-メチルプロポキシ基等である。

【0148】「低級アルコキシカルボニル低級アルコキシ基」とは、低級アルコキシ基に前述の低級アルコキシカルボニル基が置換したものを意味し、具体的にはメトキシカルボニルメトキシ基、エトキシカルボニルメトキシ基、プロポキシカルボニルメトキシ基、イソプロポキシカルボニルメトキシ基、ブトキシカルボニルメトキシ基、イソブトキシカルボニルメトキシ基、sec-ブトキシカルボニルメトキシ基、tert-ブトキシカルボニルメトキシ基、2-メトキシカルボニルエトキシ基、2-エトキシカルボニルエトキシ基、2-プロポキシカルボニルエトキシ基、2-イソプロポキシカルボニルエトキシ基、2-ブトキシカルボニルエトキシ基、2-イソブトキシカルボニルエトキシ基、2-sec-ブトキシカルボニルエトキシ基、2-tert-ブトキシカルボニルエトキシ基、3-メトキシカルボニルプロポキシ基、3-エトキシカルボニルプロポキシ基、4-メトキシカルボニルブトキシ基、4-エトキシカルボニルブトキシ基等である。

【0149】「低級アルカノイル低級アルコキシ基」とは、前述の低級アルコキシ基に前述の低級アルカノイル基が置換したものを意味し、具体的にはアセチルメトキシ基、プロピオニルメトキシ基、ブチリルメトキシ基、イソブチリルメトキシ基、バレリルメトキシ基、イソバレリルメトキシ基、ヒバロイルメトキシ基、2-アセチルエトキシ基、2-プロピオニルエトキシ基、2-ブチリルエトキシ基、2-イソブチリルエトキシ基、2-バレリルエトキシ基、2-イソバレリルエトキシ基、2-ヒバロイルエトキシ基、3-アセチルプロポキシ基、3-プロピオニルプロポキシ基、4-アセチルブトキシ基、4-プロピオニルブトキシ基等である。

【0150】「カルバモイル低級アルキルチオ基」とは、前述の低級アルキルチオ基にカルバモイル基が置換したものを意味し、カルバモイルメチルチオ基、1-カルバモイルエチルチオ基、2-カルバモイルエチルチオ基、1-カルバモイルプロピルチオ基、2-カルバモイルプロピルチオ基、3-カルバモイルプロピルチオ基、2-カルバモイル-1-メチルエチルチオ基、1-カルバモイル-1-メチルエチルチオ基、1-カルバモイルブチルチオ基、2-カルバモイルブチルチオ基、3-カルバモイルブチルチオ基、4-カルバモイルブチルチオ基、1-カルバモイル-2-メチルプロピルチオ基、2-カルバモイル-2-メチルプロピルチオ基、3-カルバモイル-2-メチルプロピルチオ基、1-カルバモイルメチルプロピルチオ基、1-カルバモイル-1-メチルプロピルチオ基、2-カルバモイル-1-メチルプロピルチオ基、3-カルバモイル-1-メチルプロピルチオ基、2-カルバモイル-1, 1-ジメチルエチルチオ

基等である。

【0151】「低級アルキルカルバモイル低級アルキルチオ基」とは、前述のカルバモイル低級アルキルチオ基に前述の低級アルキル基が置換したものを意味し、具体的にはメチルカルバモイルメチルチオ基、エチルカルバモイルメチルチオ基、プロピルカルバモイルメチルチオ基、イソプロピルカルバモイルメチルチオ基、tert-ブチルカルバモイルメチルチオ基、2-(メチルカルバモイル)エチルチオ基、2-(エチルカルバモイル)エチルチオ基、2-(プロピルカルバモイル)エチルチオ基、2-(イソプロピルカルバモイル)エチルチオ基、3-(メチルカルバモイル)プロピルチオ基、3-(エチルカルバモイル)プロピルチオ基、4-(メチルカルバモイル)ブチルチオ基、2-(エチルカルバモイル)-2-メチルプロピルチオ基等である。

【0152】「(ジ低級アルキルカルバモイル)低級アルキルチオ基」とは、前述のカルバモイル低級アルキルチオ基に前述の低級アルキル基が置換したものを意味し、具体的には(ジメチルカルバモイル)メチルチオ基、(ジエチルカルバモイル)メチルチオ基、(ジプロピルカルバモイル)メチルチオ基、(ジイソプロピルカルバモイル)メチルチオ基、(ジtert-ブチルカルバモイル)メチルチオ基、2-(ジメチルカルバモイル)エチルチオ基、2-(ジエチルカルバモイル)エチルチオ基、2-(ジプロピルカルバモイル)エチルチオ基、2-(ジイソプロピルカルバモイル)エチルチオ基、3-(ジメチルカルバモイル)プロピルチオ基、3-(ジエチルカルバモイル)プロピルチオ基、2-(ジメチルカルバモイル)-2-メチルプロピルチオ基等である。

【0153】「カルボキシ低級アルキルチオ基」とは、前述の低級アルキルチオ基にカルボキシ基が置換したものを意味し、具体的にはカルボキシメチルチオ基、2-カルボキシエチルチオ基、3-カルボキシプロピルチオ基、4-カルボキシブチルチオ基、2-カルボキシ-1-エチルチオ基、1-カルボキシ-1-エチルチオ基、3-カルボキシ-2-メチルプロピルチオ基、3-カルボキシ-1-メチルプロピルチオ基等である。

【0154】「低級アルコキシカルボニル低級アルキルチオ基」とは、低級アルキルチオ基に前述の低級アルコキシカルボニル基が置換したものを意味し、具体的にはメトキシカルボニルメチルチオ基、エトキシカルボニルメチルチオ基、プロポキシカルボニルメチルチオ基、イソプロポキシカルボニルメチルチオ基、ブトキシカルボニルメチルチオ基、イソブトキシカルボニルメチルチオ基、sec-ブトキシカルボニルメチルチオ基、tert-ブトキシカルボニルメチルチオ基、2-メトキシカルボニルエチルチオ基、2-エトキシカルボニルエチルチオ基、2-プロポキシカルボニルエチルチオ基、2-イソプロポキシカルボニルエチルチオ基、2-ブトキシ

カルボニルエチルチオ基、2-イソブトキシカルボニルエチルチオ基、2-sec-ブトキシカルボニルエチルチオ基、2-tert-ブトキシカルボニルエチルチオ基、3-メトキシカルボニルプロピルチオ基、3-エトキシカルボニルプロピルチオ基、4-メトキシカルボニルブチルチオ基、4-エトキシカルボニルブチルチオ基等である。

【0155】「低級アルカノイル低級アルキルチオ基」とは、前述の低級アルキルチオ基に前述の低級アルカノイル基が置換したものを意味し、具体的にはアセチルメチルチオ基、プロピオニルメチルチオ基、ブチリルメチルチオ基、イソブチリルメチルチオ基、バレリルメチルチオ基、イソバレリルメチルチオ基、ピバロイルメチルチオ基、2-アセチルエチルチオ基、2-プロピオニルエチルチオ基、2-ブチリルエチルチオ基、2-イソブチリルエチルチオ基、2-バレリルエチルチオ基、2-イソバレリルエチルチオ基、2-ピバロイルエチルチオ基、3-アセチルプロピルチオ基、3-プロピオニルプロピルチオ基、4-アセチルブチルチオ基、4-プロピオニルブチルチオ基等である。

【0156】「アミノ低級アルキル基」とは、前述の低級アルキル基にアミノ基が置換したものを意味し、具体的にはアミノメチル基、1-アミノエチル基、2-アミノエチル基、1-アミノプロピル基、2-アミノプロピル基、3-アミノプロピル基、2-アミノ-1-メチルエチル基、1-アミノ-1-メチルエチル基、1-アミノブチル基、2-アミノブチル基、3-アミノブチル基、4-アミノブチル基、1-アミノ-2-メチルプロピル基、2-アミノ-2-メチルプロピル基、3-アミノ-2-メチルプロピル基、1-アミノ-1-メチルプロピル基、2-アミノ-1-メチルプロピル基、3-アミノ-1-メチルプロピル基、2-アミノ-1, 1-ジメチルエチル基等である。

【0157】「低級アルキルアミノ低級アルキル基」とは、前述のアミノ低級アルキル基に前述の低級アルキル基が置換したものを意味し、具体的にはメチルアミノメチル基、エチルアミノメチル基、プロピルアミノメチル基、イソプロピルアミノメチル基、ブチルアミノメチル基、イソブチルアミノメチル基、sec-ブチルアミノメチル基、tert-ブチルアミノメチル基、2-メチルアミノエチル基、2-エチルアミノエチル基、2-プロピルアミノエチル基、2-イソプロピルアミノエチル基、3-メチルアミノプロピル基、3-エチルアミノプロピル基、4-メチルアミノブチル基、4-エチルアミノブチル基等である。

【0158】「(ジ低級アルキルアミノ)低級アルキル基」とは、前述のアミノ低級アルキル基に前述の低級アルキル基がジ置換したものを意味し、具体的にはジメチルアミノメチル基、ジエチルアミノメチル基、ジプロピ

ルアミノメチル基、ジイソプロピルアミノメチル基、ジブチルアミノメチル基、ジイソブチルアミノメチル基、ジsec-ブチルアミノメチル基、ジtert-ブチルアミノメチル基、2-ジメチルアミノエチル基、2-ジエチルアミノエチル基、2-ジプロピルアミノエチル基、2-ジイソプロピルアミノエチル基、3-ジメチルアミノプロピル基、3-ジエチルアミノプロピル基、4-ジメチルアミノブチル基、4-ジエチルアミノブチル基等である。

【0159】「(カルバモイル)(カルボキシ)二置換低級アルキル基」とは、前述の低級アルキル基にカルバモイル基及びカルボキシ基が置換したものを意味し、具体的には1-カルボキシ-2-カルバモイルエチル基、2-カルボキシ-1-カルバモイルエチル基、1-カルボキシ-3-カルバモイルプロピル基、2-カルボキシ-3-カルバモイルプロピル基等である。

【0160】「(カルバモイル)(低級アルコキシカルボニル)二置換低級アルキル基」とは、前述の低級アルキル基にカルバモイル基及び前述の低級アルコキシカルボニル基が置換したものを意味し、具体的には1-メトキシカルボニル-2-カルバモイルエチル基、1-tert-ブトキシカルボニル-2-カルバモイルエチル基、1-エトキシカルボニル-2-カルバモイルエチル基、1-メトキシカルボニル-3-カルバモイルプロピル基等である。

【0161】より具体的に述べるならば、Rにおける「低級アルキル基」として、好ましいのはメチル基、エチル基、tert-ブチル基であり、特に好ましいのはエチル基である。

【0162】Rにおける「低級ハロアルキル基」として、特に好ましいのはクロロメチル基である。

【0163】Rにおける「低級ヒドロキシアルキル基」として、好ましいのはヒドロキシメチル基、ヒドロキシプロピル基であり、特に好ましいのはヒドロキシメチル基である。

【0164】Rにおける「低級アルコキシ低級アルキル基」として、特に好ましいのはメトキシメチル基である。

【0165】Rにおける「アラルキルオキシ低級アルキル基」として、好ましいのはベンジルオキシメチル基、ベンジルオキシプロピル基であり、特に好ましいのはベンジルオキシメチル基である。

【0166】Rにおける「低級アルコキシカルボニル基」として、特に好ましくはエトキシカルボニル基である。

【0167】Rにおける「低級アルキルカルバモイル基」として、特に好ましいのはメチルカルバモイル基である。

【0168】Rにおける「ジ低級アルキルカルバモイル基」として、特に好ましいのはジメチルカルバモイル基

である。

【0169】 R_1 における「ハロゲン原子；低級アルキル基；水酸基；低級アルコキシ基；メルカプト基；低級アルキルチオ基；アミノ基；低級アルキルアミノ基及びジ低級アルキルアミノ基から選ばれる1以上の置換基で置換されてもよい炭素原子数3乃至7個のシクロアルキル基」として、好ましいのはシクロペンチル基、1-メチルシクロペンチル基、シクロヘキシル基であり、特に好ましいのはシクロペンチル基、シクロヘキシル基である。

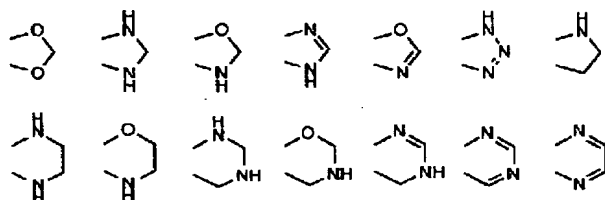
【0170】 R_2 における「アリール基」として、好ましいのはフェニル基、ナフチル基、であり、特に好ましいのはフェニル基である。

【0171】 R_2 における「窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる複素原子を1乃至3個含んでなる芳香族複素環基」として、特に好ましいのはピリジル基、チエニル基である。

【0172】 R_2 におけるQとして、好ましいのは

【0173】

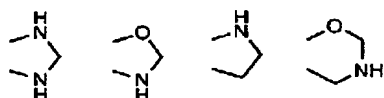
【化27】



【0174】であり、特に好ましいのは

【0175】

【化28】



【0176】である。

【0177】 Q_1 における「アリール基」として、好ましいのはフェニル基、ナフチル基、であり、特に好ましいのはフェニル基である。

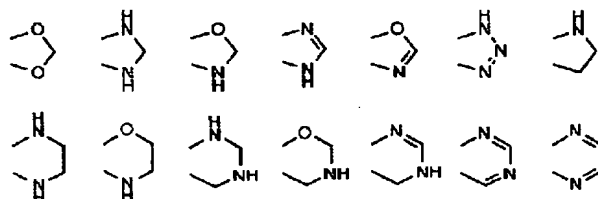
【0178】 Q_1 における「窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる複素原子を1乃至3個含んでなる芳香族複素環基」として、特に好ましいのはピリジル基、チアゾール基である。

【0179】 Q_1 における「炭素原子数3乃至7個のシクロアルキル基」として、好ましいのはシクロペンチル基、シクロヘキシル基であり、特に好ましくはシクロヘキシル基である。

【0180】 Q_1 におけるQとして、好ましいのは

【0181】

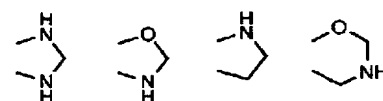
【化29】



【0182】であり、特に好ましいのは

【0183】

【化30】



【0184】である。

【0185】 n において、好ましいのは0又は1乃至2から選ばれる整数であり、特に好ましいのは0である。

【0186】A群において、好ましいのはシアノ基；ニトロ基；水酸基；ハロゲン原子（特にフッ素原子、塩素原子）；アミノ基；低級アルキルアミノ基（特にメチルアミノ基、エチルアミノ基）；ジ低級アルキルアミノ基（特にジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基）；（低級アルコキシカルボニル低級アルキル）アミノ基（特にエトキシカルボニルメチルアミノ基）；（カルバモイル低級アルキル）アミノ基（特に（カルバモイルメチル）アミノ基）；低級アルカノイルアミノ基（特にアセチルアミノ基、プロピオニルアミノ基）；ジ低級アルカノイルアミノ基（特にジアセチルアミノ基）；低級ハロアルカノイルアミノ基（特にトリフルオロアセチルアミノ基）；低級アルコキシサリルアミノ基（特にエトキシサリルアミノ基）；（低級ヒドロキシアルカノイル）アミノ基（特に（ヒドロキシアセチル）アミノ基）；（低級アルコキシ低級アルカノイル）アミノ基（特に（メトキシアセチル）アミノ基）；低級アルコキシカルボニルアミノ基（特にメトキシカルボニルアミノ基）；ウレイド基；低級アルキル置換ウレイド基（特に3-メチルウレイド基、3,3-ジメチルウレイド基、1,3-ジメチルウレイド基）；グアニジノ基；低級アルカノイルオキシ基（特にアセトキシ基）；ベンゾイル基；カルボキシ基；1-ヒペリジルカルボニル基；1-ヒペラジニルカルボニル基；1-ヒロリジニルカルボニル基；モルホリノカルボニル基；低級アルキル基（特にメチル基、エチル基、イソプロピル基）；低級アルカノイル基（特にアセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基）；低級アルコキシ基（特にメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基）；低級アルキルチオ基（特にメチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基）；低級イミドイル基（特にアセトイミドイル基）；アミジノ基；カルバモイル基；低級アルコキシカルボニル基（特にメトキシカルボニル基）；窒素原子、

酸素原子及び硫黄原子から選ばれる複素原子を1乃至3個含んでなる複素環基（特にオキサゾリニル基、イミダゾリニル基、ピロリジニル基、イミダゾリジニル基、オキサゾリジニル基、オキサジアゾリル基、トリアゾリル基）であり、特に好ましいのはシアノ基；ニトロ基；水酸基；ハロゲン原子（特にフッ素原子、塩素原子）；アミノ基；低級アルカノイルアミノ基（特にアセチルアミノ基、プロピオニルアミノ基）；低級アルキル基（特にメチル基、エチル基、イソプロピル基）；低級アルコキシ基（特にメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基）；低級イミドイル基（特にアセトイミドイル基）；アミジノ基；カルバモイル基；ウレイド基；低級アルキル置換ウレイド基（特に3-メチルウレイド基、3,3-ジメチルウレイド基、1,3-ジメチルウレイド基）；イミダゾリジニル基である。

【0187】B群において、好ましいのは水酸基；低級アルコキシ（特にメトキシ基）；カルバモイル基；低級アルコキシカルボニル基（特にメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基）；カルバモイル低級アルコキシ基（特にカルバモイルメトキシ基）；低級アルカノイルオキシ基（特にアセトキシ基）；カルバモイルオキシ基であり、特に好ましくはカルバモイル基；低級アルカノイルオキシ基（特にアセトキシ基）；カルバモイルオキシ基である。

【0188】C群において、好ましいのは低級アルキル基（特にメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基）；低級ヒドロキシアルキル基（特に2-ヒドロキシエチル基、2-ヒドロキシ-1,1-ジメチルエチル基）；低級ハロアルキル基（特にクロロエチル基）；カルボキシ低級アルキル基（特にカルボキシメチル基）；低級アルコキシカルボニル低級アルキル基（特にエトキシカルボニルメチル基）；カルバモイル低級アルキル基（特にカルバモイルメチル基）；（ジ低級アルキルアミノ）低級アルキル基（特にジメチルアミノエチル基）；（カルバモイル）（カルボキシ）二置換低級アルキル基（特に2-カルバモイル-1-カルボキシエチル基）；（カルバモイル）（低級アルコキシカルボニル）二置換低級アルキル基（特に1-tert-ブトキシカルボニル-2-カルバモイルエチル基）；水酸基；低級アルコキシ基（特にメトキシ基）；炭素原子数3乃至7個のシクロアルキル基（特にシクロプロピル基）；アラルキル基（特にベンジル基）；低級アルカノイルオキシ基（特にアセトキシ基）；カルバモイルオキシ基；ジ低級アルキルアミノ基（特にジメチルアミノ基）であり、特に好ましいのは低級アルキル基（特にメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基）；水酸基；低級アルカノイルオキシ基（特にアセトキシ基）；カルバモイルオキシ基である。

【0189】D群において、特に好ましいのは低級アル

キル基（特にメチル基）である。

【0190】E群において、好ましいのは低級アルキル基（特にメチル基）；オキソ基；アラルキル基（特にベンジル基）であり、特に好ましいのはオキソ基である。

【0191】F群において、好ましいのは低級アルキル基（特にメチル基）；水酸基；オキソ基；カルバモイル低級アルキル基（特にカルバモイルメチル基）；低級アルキルカルバモイル低級アルキル基（特にメチルカルバモイルメチル基）であり、特に好ましいのは低級アルキル基（特にメチル基）；オキソ基である。

【0192】R₂におけるアリール基の置換基として、好ましいのはシアノ基、ニトロ基、水酸基、塩素原子、メチル基、エチル基、1-ヒドロキシ-1-メチルエチル基、カルバモイルメチル基、カルバモイルエチル基、N-ヒドロキシアミジノ基、N-アセトキシアミジノ基、N-メトキシアミジノ基、N-カルバモイルオキシアミジノ基、N-ヒドロキシ-N'-メチルアミジノ基、N-ベンジル-N'-ヒドロキシアミジノ基、N-メトキシアセトイミドイル基、N-アセトキシアセトイミドイル基、N-カルバモイルオキシアセトイミドイル基、N-ヒドロキシアセトイミドイル基、N-（カルバモイルメトキシ）アセトイミドイル基、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、メトキシカルボニルメトキシ基、カルバモイルメトキシ基、メチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、カルバモイルメチルチオ基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、ベンゾイル基、カルボキシ基、メトキシカルボニル基、カルバモイル基、N-メチルカルバモイル基、N,N-ジメチルカルバモイル基、N-エチルカルバモイル基、N-プロピルカルバモイル基、N-イソプロピルカルバモイル基、N-（ヒドロキシエチル）カルバモイル基、N-（クロロエチル）カルバモイル基、N-（エトキシカルボニルメチル）カルバモイル基、N-（カルバモイルメチル）カルバモイル基、N-（2-ヒドロキシ-1,1-ジメチルエチル）カルバモイル基、N-メトキシ-N-メチルカルバモイル基、N-（カルボキシメチル）カルバモイル基、N-シクロプロピルカルバモイル基、N-ヒドロキシカルバモイル基、N-（ジメチルアミノ）カルバモイル基、N-（ジメチルアミノエチル）カルバモイル基、N-（1-tert-ブトキシカルボニル-2-カルバモイルエチル）カルバモイル基、N-（2-カルバモイル-1-カルボキシエチル）カルバモイル基、ピペリジノカルボニル基、4-メチルピペラジン-1-カルボニル基、アセトキシ基、アセチルアミノ基、プロピオニルアミノ基、エトキサリルアミノ基、（メトキシアセチル）アミノ基、（ヒドロキシアセチル）アミノ基、トリフルオロアセチルアミノ基、メトキシカルボニルアミノ基、ウレイド基、3-メチルウレイド基、3,3-ジメチルウレイド基、1,3-ジメチルウレイド基、グア

ニジノ基、アミノ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、エチルアミノ基、ジエチルアミノ基、(カルバモイルメチル)アミノ基、オキサゾリニル基、4, 4-ジメチルオキサゾリニル基、イミダゾリニル基、2, 5-ジオキソピロリジニル基、2-オキソイミダゾリジニル基、2-オキソオキサゾリジニル基、5-メチル-1, 2, 4-オキサジアゾリル基、3-メチル-2-オキソイミダゾリジニル基、3-ベンジル-2-オキソイミダゾリジニル基、5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾリル基、5-メチル-1, 3, 4-トリアゾリル基、ジアセチルアミノ基、(エトキシカルボニルメチル)アミノ基、エトキシカルボニルメチル基、フッ素原子であり、特に好ましいのはN-ヒドロキシアミジノ基、N-アセトキシアミジノ基、N-カルバモイルオキシアミジノ基、N-ヒドロキシ-N'-メチルアミジノ基、N-アセトキシアセトイミドイル基、N-カルバモイルオキシアセトイミドイル基、カルバモイル基、1, 3-ジメチルウレイド基、2-オキソイミダゾリジニル基、塩素原子、水酸基、メチル基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、アセチルアミノ基、カルバモイルメトキシ基である。

【0193】 R_2 における芳香族複素環基の置換基として、好ましいのはカルボキシ基、カルバモイル基である。

【0194】 R_2 におけるQの置換基として、好ましいのはメチル基、水酸基、オキソ基、カルバモイルメチル基、メチルカルバモイルメチル基であり、特に好ましいのはオキソ基、メチル基である。

【0195】 Q_1 におけるアリール基の置換基として、好ましいのは水酸基、カルバモイル基、メチル基である。

【0196】 Q_1 における芳香族複素環基の置換基として、好ましいのは塩素原子である。

【0197】 Q_1 におけるQの置換基として、好ましいのはメチル基、水酸基、オキソ基である。

【0198】「医薬上許容し得る塩」とは、上記一般式(1)で示される化合物と無毒性の塩を形成するものであれば如何なるものであってもよいが、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩、りん酸塩、炭酸塩、炭酸水素塩、過塩素酸塩等の無機酸塩；ギ酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、プロピオン酸塩、シュウ酸塩、グリコール酸塩、コハク酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、ヒドロキシマレイン酸塩、メチルマレイン酸塩、フマル酸塩、アジピン酸塩、酒石酸塩、リンゴ酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、ケイ皮酸塩、アスコルビン酸塩、サリチル酸塩、2-アセトキシ安息香酸塩、ニコチン酸塩、イソニコチン酸塩等の有機酸塩；メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、ナフタレンスルホン酸塩等のスルホン酸塩；アスパ

ラギン酸塩、グルタミン酸塩等の酸性アミノ酸塩；ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩；マグネシウム塩、カルシウム塩等のアルカリ土類金属塩；アンモニウム塩；トリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ピリジン塩、ピコリン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン塩等の有機塩基塩；リジン塩、アルギニン塩等のアミノ酸塩を挙げることができる。

【0199】更に、より具体的に述べるならば、一般式(1)におけるRとしてはエチル基、ヒドロキシメチル基が、 R_1 としてはシクロペンチル基が、 R_2 としては3-クロロ-4-ヒドロキシフェニル基、4-アミノ-3-メチルフェニル基、4-シアノ-3-ニトロフェニル基、3-アセチルアミノ-4-カルバモイルメトキシフェニル基、3-ヒドロ-2-オキソ-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル基、3-ヒドロ-2-オキソ-1H-インドール-6-イル基、2-オキソ-3H-ベンゾオキサゾール-6-イル基、4-カルバモイルフェニル基、4-(2-オキソイミダゾリジン-1-イル)フェニル基、4-(N-ヒドロキシアミジノ)フェニル基、4-(1, 3-ジメチルウレイド)フェニル基、4-(N-ヒドロキシアミジノ)-3-ニトロフェニル基、4-(N-アセトキシアミジノ)フェニル基、3-メチル-4-オキソ-3H-1, 3-ベンゾオキサジン-7-イル基、4-(N-アセトキシアセトイミドイル)フェニル基、4-(N-カルバモイルオキシアセトイミドイル)フェニル基、4-(N-カルバモイルオキシアミジノ)フェニル基、4-(N-ヒドロキシ-N'-メチルアミジノ)フェニル基、4-(N-カルバモイルメトキシアセトイミドイル)フェニル基、4-(N-メチルカルバモイル)フェニル基が特に好ましい。

【0200】ここで、本発明化合物は場合によっては水和物又は溶媒和物であってもよく、またそのプロドラッグ化合物及びその代謝物についても包含されるものである。

【0201】本発明化合物は、優れたTNF- α の選択的産生阻害作用及び／又はIFN- γ の産生阻害作用を有し、今までにない新しいタイプの疾患治療薬又は予防薬として期待される。

【0202】一般式(1)で示される本発明化合物又はその医薬上許容し得る塩を医薬製剤として用いる場合には、通常、それ自体公知の薬理学的に許容される担体、賦形剤、希釈剤、増量剤、崩壊剤、安定剤、保存剤、緩衝剤、乳化剤、芳香剤、着色剤、甘味剤、粘稠剤、矯味剤、溶解補助剤、その他の添加剤、具体的には水、植物油、エタノール又はベンジルアルコールのようなアルコール、ポリエチレングリコール、グリセロールトリアセテートゼラチン、ラクトース、デンプン等のような炭水化合物、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ラノリン、ワセリン等と混合して錠剤、丸剤、散剤、顆粒剤、座

剤、注射剤、点眼剤、液剤、カプセル剤、トローチ剤、エアゾール剤、エリキシル剤、懸濁剤、乳剤、シロップ剤等の形態により経口又は非経口的に投与することができる。また、本発明化合物は人用医薬としての使用は勿論、動物用医薬としても使用可能である。

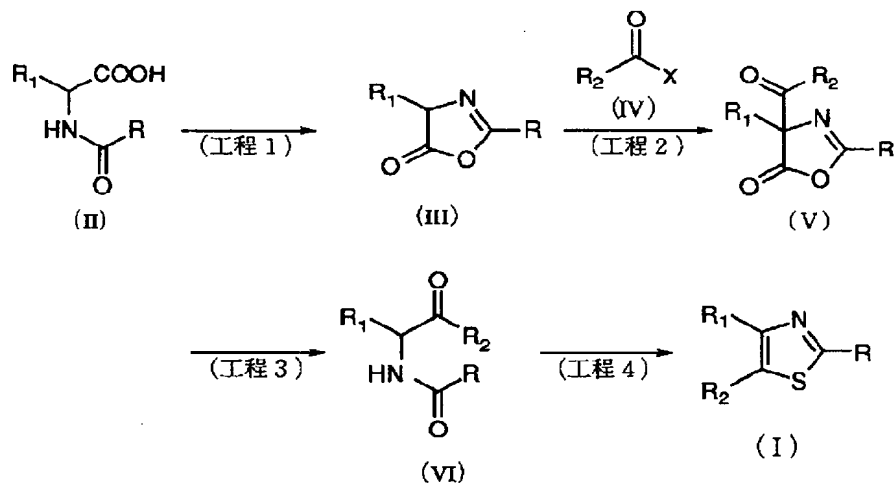
【0203】投与量は、疾患の種類及び程度、投与する化合物並びに投与経路、患者の年齢、性別、体重等により変わり得るが、経口投与の場合、通常、成人1日当た

り化合物(1)を0.1~1000mg、特に1mg~300mgを投与するのが好ましい。

【0204】本発明の化合物は例えば下記の方法によって製造することができるが、本発明の化合物の製造方法は、これらに限定されるものではないことは勿論である。

【0205】

【化31】



【0206】(工程1)化合物(III)(式中、R及び R_1 は前述のとおりである)は、化合物(II)(式中、R及び R_1 は前述のとおりである)とクロロ炭酸エチル等のクロロ炭酸エステルとをトリエチルアミン等の塩基存在下、テトラヒドロフラン、トルエン、酢酸エチル等の不活性溶媒又はこれらの混合溶媒中、冷却下乃至加温下で反応させるか、又は無水酢酸中、加温下ですることにより合成することができる。

【0207】(工程2)化合物(V)(式中、R、 R_1 及び R_2 は前述のとおりである)は、化合物(III)(式中、R及び R_1 は前述のとおりである)と化合物(IV)(式中、Xはハロゲン原子であり、 R_2 は前述のとおりである)又は化合物(IV)に対応する酸無水物とを塩化マグネシウム等のマグネシウム塩及びトリエチルアミン、ピリジン、炭酸カリウム等の塩基存在下、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、酢酸エチル、トルエン等の不活性溶媒又はこれらの混合溶媒中、冷却下乃至加温下で反応させることにより合成することができる。

【0208】(工程3)化合物(VI)(式中、R、 R_1 及び R_2 は前述のとおりである)は、化合物(V)(式

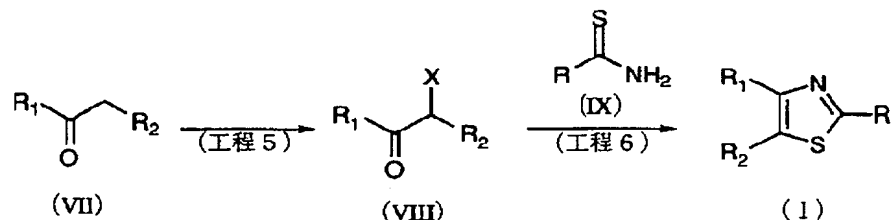
中、R、 R_1 及び R_2 は前述のとおりである)を1N乃至4N塩酸、しょう酸、希硫酸等の酸存在下、テトラヒドロフラン、ジオキサン、塩化メチレン、トルエン等の不活性溶媒又はこれらの混合溶媒中、冷却下乃至加温下で反応させるか、又はピリジン及び酢酸の存在下で加熱することにより合成することができる。

【0209】(工程4)化合物(I)(式中、R、 R_1 及び R_2 は前述のとおりである)は、化合物(VI)(式中、R、 R_1 及び R_2 は前述のとおりである)を五硫化リン、Lawesson's(ローソン)試薬[2,4-ビス-(4-メトキシフェニル)-1,3-ジチア-2,4-ジホスフェタン-2,4-ジスルフィド]等のチオカルボニル化試薬存在下、クロロホルム、塩化メチレン、トルエン、テトラヒドロフラン、アセトニトリル等の不活性溶媒これらの混合溶媒中、冷却下乃至加温下で反応させることにより合成することができる。

【0210】また、化合物(I)は下記の方法でも合成することができる。

【0211】

【化32】



【0212】(工程5)化合物(VIII)(式中、 R_1 、

R_2 及びXは前述のとおりである)は、化合物(VII)

(式中、 R_1 及び R_2 は前述のとおりである)を臭素、塩素、N-ブロモコハク酸イミド等のハロゲン化試薬存在下、トルエン、ベンゼン、塩化メチレン、クロロホルム、酢酸等の有機溶媒又はこれらの混合溶媒中、冷却下乃至加温下で反応させることにより合成することができる。

【0213】(工程6)化合物(I)(式中、 R 、 R_1 及び R_2 は前述のとおりである)は、化合物(VII)

(式中、 R_1 、 R_2 及び X は前述のとおりである)と化合物(IX)(式中、 R は前述のとおりである)とをエタノール、クロロホルム、テトラヒドロフラン、ベンゼン等

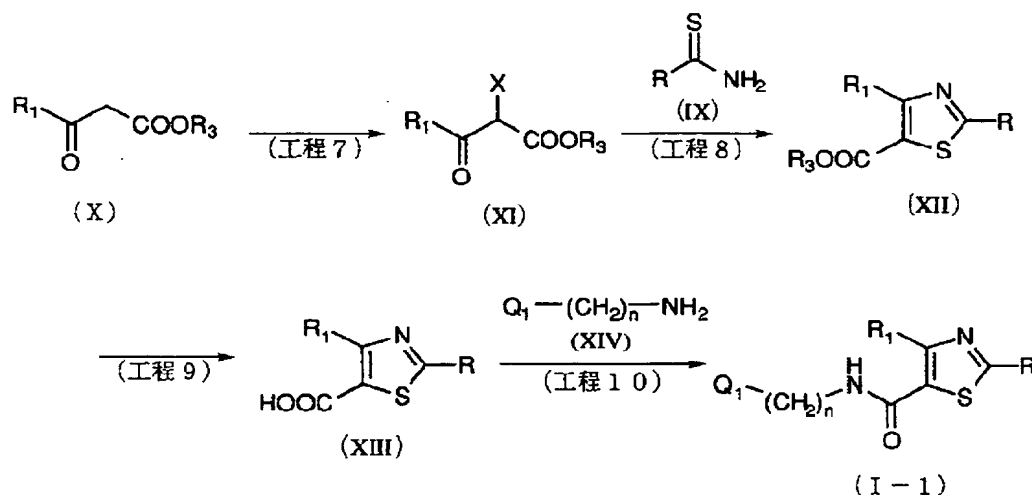
の有機溶媒又はこれらの混合溶媒中、加熱下で反応させることにより合成することができる。

【0214】これら上記工程1乃至工程4又は工程5乃至工程6は、特に R_2 がアリール基、芳香族複素環基等である場合に有効である。

【0215】更に、化合物(I)は下記の方法でも合成することができる。この方法は、特に R_2 が $-CONH-(CH_2)_n-Q_1$ である場合に有効である。

【0216】

【化33】



【0217】(工程7)化合物(XI)(式中、 R_3 はメチル基、エチル基、アリール基、メトキシメチル基等のカルボキシ保護基であり、 R_1 及び X は前述のとおりである)は、化合物(X)(式中、 R_1 及び R_3 は前述のとおりである)を臭素、塩素、N-ブロモコハク酸イミド等のハロゲン化試薬存在下、トルエン、ベンゼン、塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、酢酸等の有機溶媒、水又はこれらの混合溶媒中、冷却下乃至加温下で反応させることにより合成することができる。

【0218】(工程8)化合物(XII)(式中、 R 、 R_1 及び R_3 は前述のとおりである)は、化合物(XI)(式中、 R_1 、 R_3 及び X は前述のとおりである)と化合物(IX)(式中、 R は前述のとおりである)とをエタノール、クロロホルム、テトラヒドロフラン、ベンゼン等の有機溶媒又はこれらの混合溶媒中、加熱下で反応させることにより合成することができる。

【0219】(工程9)化合物(XIII)(式中、 R 及び R_1 は前述のとおりである)は、化合物(XII)(式中、 R 、 R_1 及び R_3 は前述のとおりである)から加水分解等の常法により合成することができる。

【0220】(工程10)化合物(I-1)(式中、 Q_1 、 n 、 R 及び R_1 は前述のとおりである)は化合物(XIII)(式中、 R 及び R_1 は前述のとおりである)を塩化チオニル、オキサリルクロライド等のハロゲン化剤で酸

ハロゲン化物とした後、その酸ハロゲン化物と化合物(XIV)(式中、 Q_1 及び n は前述のとおりである)とをピリジン、トリエチルアミン等の塩基存在下、クロロホルム、塩化メチレン、トルエン等の有機溶媒又はこれらの混合溶媒中、冷却下乃至加温下で反応させるか、又は化合物(XIII)と化合物(XIV)とを1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩、ジシクロヘキシルカルボジイミド、ジフェニルホルリルアジド、カルボニルジイミダゾール等の縮合剤にて、必要に応じてN-ヒドロキシベンゾトリアゾール、ヒドロキシスクシンイミド、N-ヒドロキシ-5-ノルボルネン-2,3-ジカルボン酸イミド等の活性化剤存在下、ジメチルホルムアミド、ジクロロメタン、クロロホルム、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジメチルスルホキシド、四塩化炭素、トルエン等の有機溶媒又はこれらの混合溶媒中、冷却下乃至加温下で反応させることにより合成することができる。

【0221】一方、上記工程1乃至工程4、工程5乃至工程6又は工程7乃至工程10により得られた化合物(I)の R_2 の置換基を、下記の工程によりそれぞれ変換することによっても化合物(I)を合成することができる。

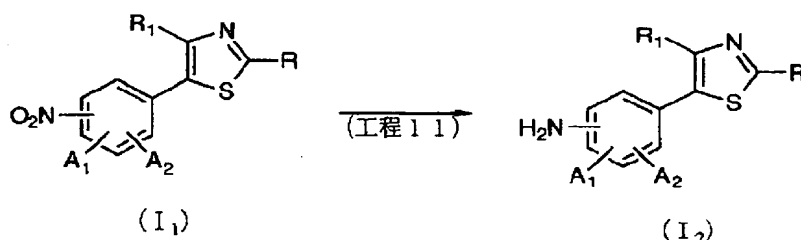
【0222】以下、例えば R_2 がフェニル基の場合で説明するが、これは R_2 がフェニル基以外の芳香族複素環

基等の場合でも同様にして合成することができる。例えば、化合物(I)において、R₂の置換基の少なくとも1つがアミノ基の場合には、下記の方法によっても合成

することができる。

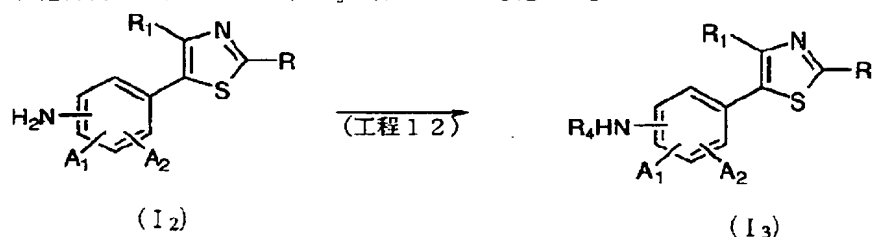
【0223】

【化34】



【0224】(工程11)化合物(I₂)(式中、A₁及びA₂は同一又は異なって水素原子又は上記A群から選ばれる置換基であり、R及びR₁は前述のとおりである)は、化合物(I₁)(式中、A₁、A₂、R及びR₁は前述のとおりである)を鉄、スズ、塩化スズ、亜鉛、硫化ナトリウム、二硫化ナトリウム等の還元剤存在下及び必要に応じて酢酸、塩酸、塩化アンモニウム等の酸存在下、酢酸エチル、メタノール、エタノール、エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジイソプロピルエーテル、ジメトキシエタン、トルエン等の有機溶媒、水或るいはこれらの混合溶媒又は無溶媒中、冷却下乃至加温下で反応させるか、又は白金黒、酸化白金、パラジウム黒、酸化パラジウム、水酸化パラジウム、パラジウム炭素、ラネーニッケル等の金属触媒存在下、酢酸エチル、酢酸、メタノール、エタノール、エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジイソプロピルエーテル、ジメトキシエタン、トルエン等の有機溶媒、水又はこれらの混合溶媒中、水素ガスにて接触還元することにより合成することができる。

【0225】例えば、化合物(I)において、R₂の置



【0227】(工程12)化合物(I₃)(式中、R₄は低級アルキル基、低級ヒドロキシルアルキル基、低級ハロアルキル基、カルボキシ低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、低級アルカノイル低級アルキル基、カルバモイル低級アルキル基、低級アルキルカルバモイル低級アルキル基、(ジ低級アルキルカルバモイル)低級アルキル基又はアラルキル基等の置換低級アルキル基であり、A₁、A₂、R及びR₁は前述のとおりである)は、化合物(I₂)(式中、A₁、A₂、R及びR₁は前述のとおりである)と化合物R₄-X(式中、

換基の少なくとも1つが低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級ヒドロキシルアルキルアミノ基、ジ低級ヒドロキシルアルキルアミノ基、低級ハロアルキルアミノ基、ジ低級ハロアルキルアミノ基、(カルボキシ低級アルキル)アミノ基、ジ(カルボキシ低級アルキル)アミノ基、(低級アルコキシカルボニル低級アルキル)アミノ基、ジ(低級アルコキシカルボニル低級アルキル)アミノ基、(低級アルカノイル低級アルキル)アミノ基、ジ(低級アルカノイル低級アルキル)アミノ基、(カルバモイル低級アルキル)アミノ基、ジ(カルバモイル低級アルキル)アミノ基、(低級アルキルカルバモイル低級アルキル)アミノ基、ジ(低級アルキルカルバモイル低級アルキル)アミノ基、[(ジ低級アルキルカルバモイル)低級アルキル]アミノ基、ジ[(ジ低級アルキルカルバモイル)低級アルキル]アミノ基、アラルキルアミノ基又はジアラルキルアミノ基等の置換アミノ基の場合には、下記の方法によっても合成することができる。

【0226】

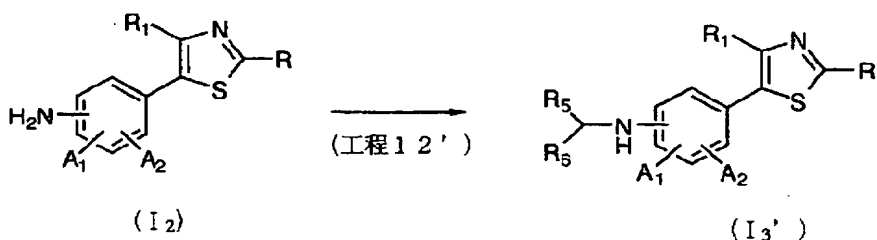
【化35】

R₄及びXは前述のとおりである)とを炭酸カリウム、水素化ナトリウム、トリエチルアミン等の塩基存在下、塩化メチレン、クロロホルム、トルエン、エーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメチルスルホキシド等の有機溶媒又はこれらの混合溶媒中、冷却下乃至加温下で反応させることにより合成することができる。

【0228】また、下記の方法によっても合成することができる。

【0229】

【化36】



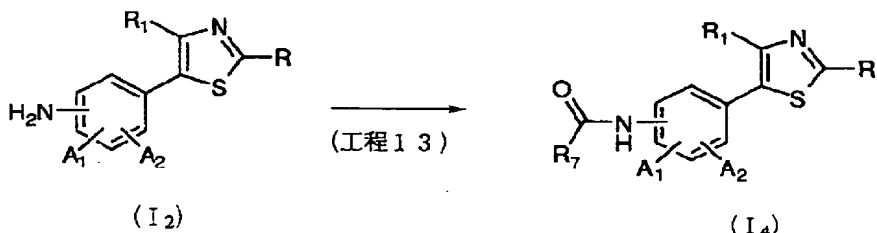
【0230】(工程12')化合物(I₃')(式中、R₅及びR₆は同一又は異なって水素原子、低級アルキル基、低級ヒドロキシアルキル基、低級ハロアルキル基、カルボキシ低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、低級アルカノイル低級アルキル基、カルバモイル低級アルキル基、低級アルキルカルバモイル低級アルキル基、(ジ低級アルキルカルバモイル)低級アルキル基又はアラルキル基等の置換アルキル基であり、A₁、A₂、R及びR₁は前述のとおりである)は、化合物(I₂)(式中、A₁、A₂、R及びR₁は前述のとおりである)と化合物R₅-CO-R₆(式中、R₅及びR₆は前述のとおりである)とを水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、水素化リチウムアルミニウム、水素化シアノホウ素化ナトリウム等の還元剤存在下、メタノール、エタノール、エーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、トルエン、酢酸、ギ酸等の有機溶媒又はこれらの混合溶媒中、冷却下乃至加温下で反応させることにより合成することができる。ここで、上記工程12又は工程12'において(カルボキシ低級アルキル)アミノ基又はジ(カルボキシ低級アルキル)アミノ基の場合は、予めカルボキシ保護基で置換された(カルボキシ低級アルキル)アミノ基、ジ(カルボキシ低級アルキル)アミノ基を用いて合成を行ない、常法によりカ

ルボキシ保護基を脱離することで合成することができる。また、ジ低級アルキルアミノ基、ジ低級ヒドロキシアルキルアミノ基、ジ低級ハロアルキルアミノ基、ジ(カルボキシ低級アルキル)アミノ基、ジ(低級アルコキシカルボニル低級アルキル)アミノ基、ジ(低級アルカノイル低級アルキル)アミノ基、ジ(カルバモイル低級アルキル)アミノ基、ジ(低級アルキルカルバモイル低級アルキル)アミノ基、ジ[(ジ低級アルキルカルバモイル)低級アルキル]アミノ基又はジアラルキルアミノ基等の二置換アミノ基は過剰量のR₄-X又はR₅-CO-R₆と反応させることで合成することができる。

【0231】例えば、化合物(I)において、R₂の置換基の少なくとも1つが低級アルカノイルアミノ基、ジ低級アルカノイルアミノ基、低級ハロアルカノイルアミノ基、ジ低級ハロアルカノイルアミノ基、(低級ヒドロキシアルカノイル)アミノ基、ジ(低級ヒドロキシアルカノイル)アミノ基、(低級アルコキシ低級アルカノイル)アミノ基又はジ(低級アルコキシ低級アルカノイル)アミノ基等の置換アミノ基の場合には、下記の方法によっても合成することができる。

【0232】

【化37】

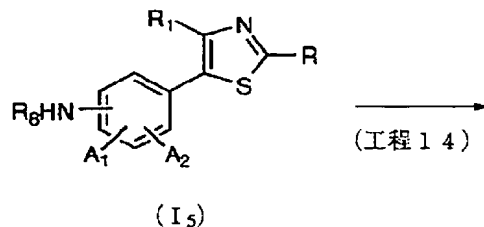


【0233】(工程13)化合物(I₄)(式中、R₇は低級アルキル基、低級ハロアルキル基、低級ヒドロキシアルキル基又は低級アルコキシ低級アルキル基であり、A₁、A₂、R及びR₁は前述のとおりである)は、化合物(I₂)(式中、A₁、A₂、R及びR₁は前述のとおりである)と酸ハライドR₇CO-X(式中、R₇及びXは前述のとおりである)又は酸無水物(R₇CO)₂O(式中、R₇は前述のとおりである)とをピリジン、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、N-メチルピペラジン等の塩基存在下、塩化メチレン、クロロホルム、トルエン、エーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジイソプロピルエーテル、ジメトキシエタン、ヘキサン等の有機溶媒、水若しくはこれらの混合溶媒又は無溶媒

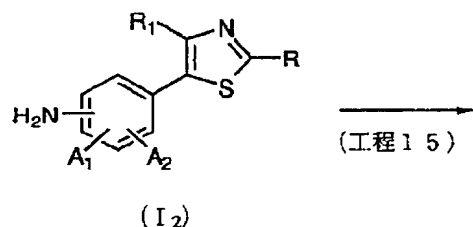
中、冷却下乃至加温下で反応させるか、又は化合物(I₂)とR₇COOH(式中、R₇は前述のとおりである)とを1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩、ジシクロヘキシルカルボジイミド、ジフェニルホスホリルアジド、カルボニルジイミダゾール等の縮合剤にて、必要に応じてN-ヒドロキシベンゾトリアゾール、ヒドロキシスクシンイミド、N-ヒドロキシ-5-ノルボルネン-2,3-ジカルボン酸イミド等の活性化剤存在下、ジメチルホルムアミド、ジクロロメタン、クロロホルム、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジメチルスルホキシド、四塩化炭素、トルエン等の有機溶媒又はこれらの混合溶媒中、冷却下乃至加温下で反応されることにより合成することができる。

る。

【0234】例えば、化合物(I)において、 R_2 の置換基の少なくとも1つが低級ウレイド基、低級アルキル置換ウレイド基、アラルキル置換ウレイド基、グアニジノ基、低級アルキル置換グアニジノ基又はアラルキル置



【0236】(工程14)例えば、Zが酸素原子の場合は、化合物(I6)(式中、 R_8 は水素原子、低級アルキル基又はアラルキル基であり、 R_9 及び R_{10} は同一又は異なって水素原子、低級アルキル基又はアラルキル基であり、Zは酸素原子であり、 A_1 、 A_2 、R及び R_1 は前述のとおりである)は、化合物(I5)(式中、 A_1 、 A_2 、R、 R_1 及び R_8 は前述のとおりである)と化合物 $R_9R_{10}NH$ (式中、 R_9 及び R_{10} は前述のとおりである)及びトリホスゲン、カルボジイミダゾール等のカルボニル化剤とをトリエチルアミン、炭酸カリウム等の塩基存在下、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、エーテル、ジイソプロピルエーテル等の有機溶媒又はこれらの混合溶媒中、冷却下乃至加温下で反応させるか、化合物(I5)と R_9-NCO (式中、 R_9 は前述のとおりである)又は $R_9R_{10}NCOX$ (式中、 R_9 、 R_{10} 及びXは前述のとおりである)とを炭酸カリウム、トリエチルアミン、ピリジン等の塩基存在下、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン、エーテル、クロロホルム等の有機



【0239】(工程15)化合物(I7)(式中、mは2乃至3の整数であり、 A_1 、 A_2 、R及び R_1 は前述のとおりである)は、化合物(I2)(式中、 A_1 、 A_2 、R及び R_1 は前述のとおりである)と化合物 $X-(CH_2)_m-NCO$ (式中、m及びXは前述のとおりである)とを水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン等の塩基存在下、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、トルエン、エタノール等の有機溶媒、水又はこれらの混合溶媒中、冷却下乃至加温下で反応させることにより合成することができる。

換グアニジノ基の場合には、下記の方法によっても合成することができる。

【0235】

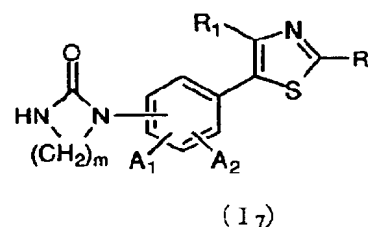
【化38】

溶媒又はこれらの混合溶媒中、冷却下乃至加温下で反応させるか、又は化合物(I5)とイソシアン酸ナトリウム又はイソシアン酸カリウムとを酢酸、トリフルオロ酢酸、塩酸等の酸存在下、メタノール、エタノール、ジクロロメタン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、トルエン、ジオキサン等の有機溶媒、水又はこれらの混合溶媒中、冷却下乃至加温下で反応させることにより合成することができる。また、Zがイミノ基の場合は、化合物(I5)(式中、 A_1 、 A_2 、R、 R_1 及び R_8 は前述のとおりである)とシアナミドとをジクロロメタン、クロロホルム、テトラヒドロフラン等の有機溶媒又はこれらの混合溶媒中、冷却下乃至加温下で反応させることにより合成することができる。

【0237】例えば、化合物(I)において、 R_2 の置換基の少なくとも1つがイミダゾリジニル基等の複素環基の場合には、下記の方法によっても合成することができる。

【0238】

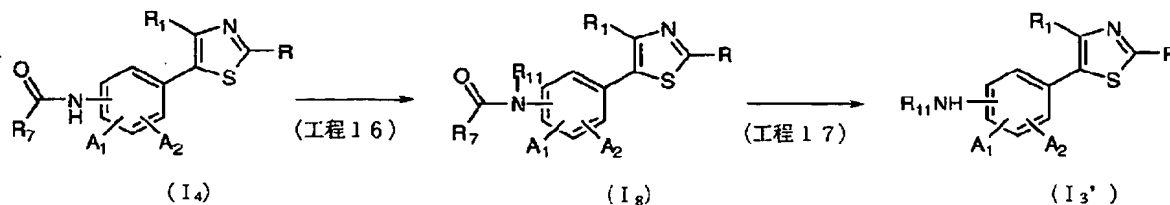
【化39】



【0240】例えば、化合物(I)において、 R_2 の置換基の少なくとも1つが低級アルキルアミノ基、低級ヒドロキシアルキルアミノ基、低級ハロアルキルアミノ基又はアラルキルアミノ基等の置換アミノ基の場合には、下記の方法によっても合成することができる。また、下記工程16は、例えばQ環上の窒素原子又は複素環上の窒素原子に低級アルキル基、低級ヒドロキシアルキル基、低級ハロアルキル基又はアラルキル基等の置換低級アルキル基を置換させる場合にも有効である。

【0241】

【化40】



【0242】(工程16)化合物(I₈) (式中、R₁₁は低級アルキル基、低級ヒドロキシアルキル基、低級ハロアルキル基又はアラルキル基等の置換アルキル基であり、A₁、A₂、R、R₁及びR₇は前述のとおりである)は、化合物(I₄) (式中、A₁、A₂、R、R₁及びR₇は前述のとおりである)と化合物R₁₁-X (式中、R₁₁及びXは前述のとおりである)とを炭酸カリウム、水素化ナトリウム、トリエチルアミン等の塩基存在下、塩化メチレン、クロロホルム、トルエン、エーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド等の有機溶媒又はこれらの混合溶媒中、冷却下乃至加温下で

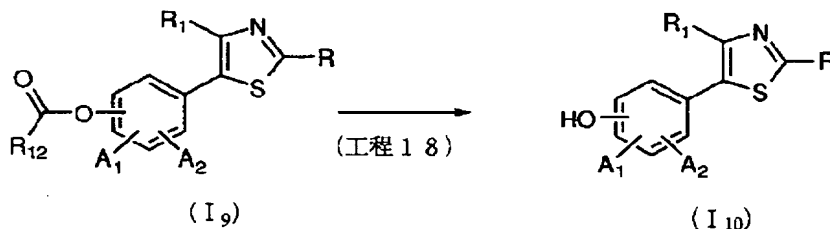
反応させることにより合成することができる。

【0243】(工程17)化合物(I_{3'}) (式中、A₁、A₂、R、R₁及びR₁₁は前述のとおりである)は、化合物(I₈) (式中、A₁、A₂、R、R₁、R₇及びR₁₁は前述のとおりである)から常法の加水分解により合成することができる。

【0244】例えば、化合物(I)において、R₂の置換基の少なくとも1つが水酸基の場合には、下記の方法によっても合成することができる。

【0245】

【化41】



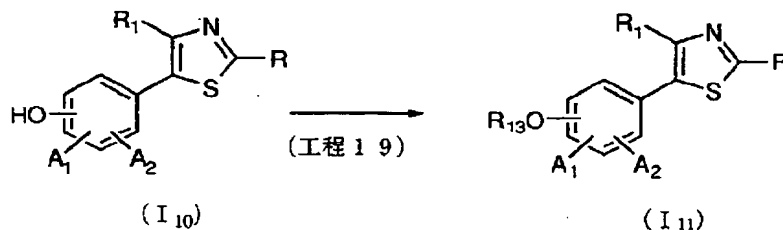
【0246】(工程18)化合物(I₁₀) (式中、A₁、A₂、R及びR₁は前述のとおりである)は、化合物(I₉) (式中、R₁₂が低級アルキル基であり、A₁、A₂、R及びR₁は前述のとおりである)を水酸化ナトリウム、ナトリウムメトキシド等の塩基存在下、メタノール、エタノール、エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジイソプロプルーエーテル、ジメトキシエタン、トルエン等の有機溶媒、水又はこれらの混合溶媒中、冷却下乃至加温下で加水分解させることにより合成するこ

とができる。

【0247】例えば、化合物(I)において、R₂の置換基の少なくとも1つが低級アルコキシ基又は低級アルコキシカルボニル低級アルコキシ基等の置換低級アルコキシ基の場合には、下記の方法によっても合成することができる。

【0248】

【化42】



【0249】(工程19)化合物(I₁₁) (式中、R₁₃は低級アルキル基又は低級アルコキシカルボニル低級アルキル基等の置換低級アルキル基であり、A₁、A₂、R及びR₁は前述のとおりである)は、化合物(I₁₀) (式中、A₁、A₂、R及びR₁は前述のとおりである)と化合物R₁₃-X (式中、R₁₃及びXは前述のとおりである)とを水酸化ナトリウム、炭酸カリウム、トリエチルアミン等の塩基存在下、メタノール、エタノール、エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジイソプロプルーエーテル、ジメトキシエタン、アセトン、トルエン

等の有機溶媒又はこれらの混合溶媒中、冷却下乃至加温下で反応させることにより合成することができる。

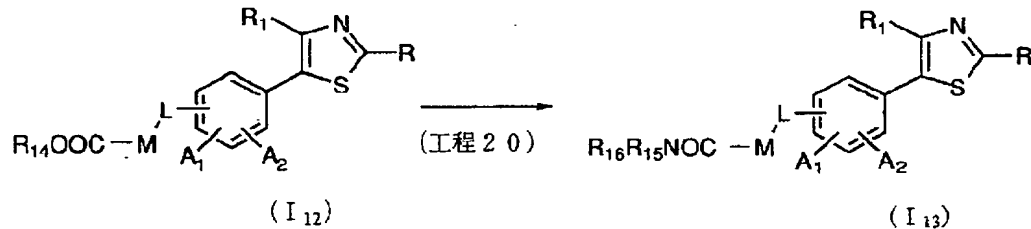
【0250】例えば、化合物(I)において、R₂の置換基の少なくとも1つがカルバモイル低級アルキルチオ基、低級アルキルカルバモイル低級アルキルチオ基、低級アルキルカルバモイル低級アルキルチオ基、カルバモイル低級アルコキシ基、低級アルキルカルバモイル低級アルコキシ基、低級アルキルカルバモイル低級アルコキシ基、(カルバモイル低級アルキル)アミノ基、(低級アルキルカルバモイル低級アルキル)アミノ基、

(ジ低級アルキルカルバモイル低級アルキル)アミノ基、カルバモイル低級アルキル基、低級アルキルカルバモイル低級アルキル基、ジ低級アルキルカルバモイル低級アルキル基、(カルバモイル低級アルキル)カルバモイル基、(低級アルキルカルバモイル低級アルキル)カル

バモイル基又は(ジ低級アルキルカルバモイル低級アルキル)カルバモイル基の場合には、下記の方法によっても合成することができる。

【0251】

【化43】



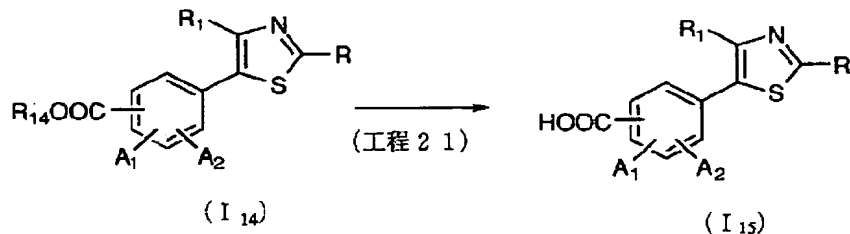
【0252】(工程20)化合物(I₁₃) (式中、R₁₅及びR₁₆は同一又は異なって水素原子又は低級アルキル基であり、Lは単結合、硫黄原子、酸素原子、二級アミノ基又は-HNCO-であり、Mは炭素原子数1乃至4個の低級アルキレンであり、A₁、A₂、R及びR₁は前述のとおりである)は、化合物(I₁₂) (式中、R₁₄は低級アルキル基であり、A₁、A₂、L、M、R及びR₁は前述のとおりである)と化合物R₁₅R₁₆NH (式中、R₁₅及びR₁₆は前述のとおりである)とをナトリウムメトキシド、水素化ナトリウム、ブチルリチウム、水酸化ナトリウム、炭酸カリウム、トリエチルアミン等の塩基存在下又は非存在下、メタノール、エタノール、エーテ

ル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、クロロホルム、トルエン等の有機溶媒又はこれらの混合溶媒中、冷却下乃至加温下で反応させることにより合成することができる。また、化合物(I₁₃)は、化合物(I₁₂)を下記工程21と同様の方法で反応させた後、化合物R₁₅R₁₆NHと下記工程22と同様の方法で反応させることによっても合成することができる。

【0253】例えば、化合物(I)において、R₂の置換基の少なくとも1つがカルボキシ基の場合には、下記の方法によっても合成することができる。

【0254】

【化44】



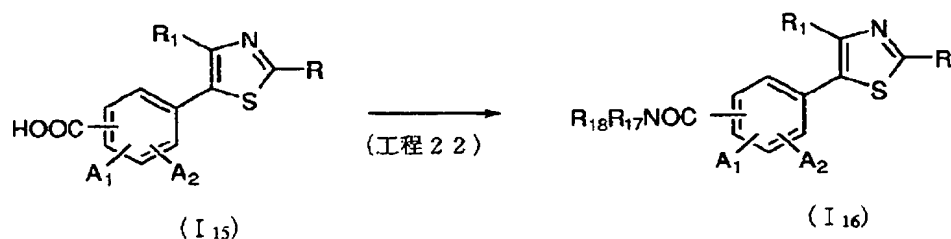
【0255】(工程21)化合物(I₁₅) (式中、A₁、A₂、R及びR₁は前述のとおりである)は、化合物(I₁₄) (式中、A₁、A₂、R、R₁及びR₁₄は前述のとおりである)を常法の加水分解により合成することができる。

【0256】例えば、化合物(I)において、R₂の置換基の少なくとも1つがカルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、低級ヒドロキシアルキルカルバモイル基、低級ハロアルキルカルバモイル基、(低級アルコキシカルボニル低級アルキル)カルバモイル基、N-低級アルコキシN-低級アルキルカルバモイル基、シクロアルキルカルバモイル

基、ヒドロキシカルバモイル基、アミノカルバモイル基、(低級アルキルアミノ)カルバモイル基、(ジ低級アルキルアミノ)カルバモイル基、(アミノ低級アルキル)カルバモイル基或いは(カルバモイル)(低級アルコキシカルボニル)二置換低級アルキル基等の置換カルバモイル基、1-ピペリジルカルバニル基、1-ピペラジニルカルボニル基、1-ピロリジニルカルボニル基、モルホリノカルボニル基又は4-メチルー1-ピペラジニルカルボニル基の場合には、下記の方法によっても合成することができる。

【0257】

【化45】



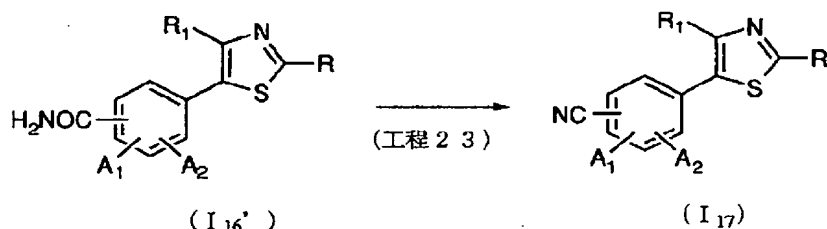
【0258】(工程22)化合物(1₁₆) (式中、R₁₇及びR₁₈は同一又は異なって水素原子、低級アルキル基、低級ヒドロキシアルキル基、低級ハロアルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、低級アルコキシ基、シクロアルキル基、水酸基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、アミノ低級アルキル基或るいは(カルバモイル)(低級アルコキシカルボニル)二置換低級アルキル基、又はR₁₇とR₁₈が一緒になってピペリジル基、ピペラジニル基、ピロリジニル基或るいはモルホリノ基等の複素環であり、A₁、A₂、R及びR₁は前述のとおりである)は、化合物(1₁₅) (式中、A₁、A₂、R及びR₁は前述のとおりである)を塩化チオニル、オキサリルクロライド等のハロゲン化剤及び必要に応じてジメチルホルムアミド等の触媒を用いて酸ハロゲン化物とした後、化合物R₁₇R₁₈NH (式中、R₁₇及びR₁₈は前述のとおりである)とピリジン、トリエチルアミン、炭酸カリウム等の塩基存在下又は非存在下、クロロホルム、塩化メチレン、トルエン、テトラヒドロフラン等の有機溶媒、水又はこれらの混合

溶媒中、冷却下乃至加温下で反応させるか、又は化合物(1₁₅)と化合物R₁₇R₁₈NHとを1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩、ジシクロヘキシルカルボジイミド、ジフェニルホスホリルアジド、カルボニルジイミダゾール等の縮合剤にて、必要に応じてN-ヒドロキシベンゾトリアゾール、ヒドロキシスクシンイミド、N-ヒドロキシ-5-ノルボルネン-2,3-ジカルボン酸イミド等の活性化剤存在下、ジメチルホルムアミド、ジクロロメタン、クロロホルム、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジメチルスルホキシド、四塩化炭素、トルエン等の有機溶媒又はこれらの混合溶媒中、冷却下乃至加温下で反応されることにより合成することができる。

【0259】例えば、化合物(1)において、R₂の置換基の少なくとも1つがシアノ基の場合には、下記の方法によっても合成することができる。

【0260】

【化46】



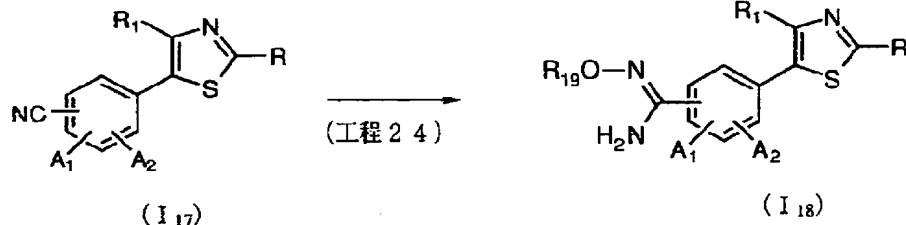
【0261】(工程23)化合物(1₁₇) (式中、A₁、A₂、R及びR₁は前述のとおりである)は、化合物(1_{16'}) (式中、A₁、A₂、R及びR₁は前述のとおりである)をp-トルエンスルホンクロライド等の存在下、ピリジン、トリエチルアミン等の塩基性溶媒又はこれらの混合溶媒中、加温下で反応させるか、又はオキシ塩化リン、塩化チオニル等の脱水剤存在下、ベンゼン、テトラヒドロフラン、クロロホルム、ピリジン等の

有機溶媒又はこれらの混合溶媒中、加温下で反応させることにより合成することができる。

【0262】例えば、化合物(1)において、R₂の置換基の少なくとも1つがヒドロキシアミジノ基又は低級アルコキシアミジノ基等の置換アミジノ基の場合には、下記の方法によっても合成することができる。

【0263】

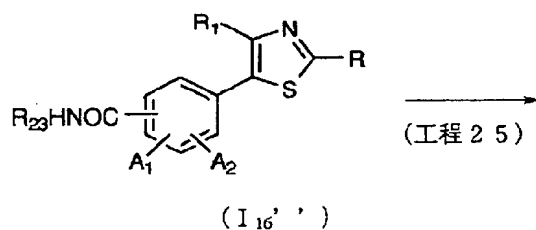
【化47】



【0264】(工程24)化合物(1₁₈) (式中、R₁₉は水素原子又は低級アルキル基であり、A₁、A₂、R及びR₁は前述のとおりである)は、化合物(1₁₇) (式中、A₁、A₂、R及びR₁は前述のとおりである)と化合物R₁₉ONH₂ (式中、R₁₉は前述のとおりである)とをメタノール、エタノール、テトラヒドロフラン等の有機溶媒、水又はこれらの混合溶媒中、加温下で反応させることにより合成することができる。また、低級アル

カノイルオキシアミジノ基、カルバモイルオキシアミジノ基、(低級アルキルカルバモイルオキシ)アミジノ基又は(ジ低級アルキルカルバモイルオキシ)アミジノ基等の置換アミジノ基の場合には、前述の方法で得られたR₁₉が水素原子である化合物(1₁₈)と、酸ハライドR₂₀CO-X (式中、R₂₀は低級アルキル基であり、Xは前述のとおりである)又は酸無水物(R₂₀CO)₂O (式中、R₂₀は前述のとおりである)とを上記工程13

と同様の方法で反応させるか、又は R_{13} が水素原子である化合物(I_{18})と、 $R_{21}R_{22}NCON$ (式中、 R_{21} 及び R_{22} は同一又は異なって水素原子又は低級アルキル基であり、 X は前述のとおりである)、 $R_{21}-NCO$ (式中、 R_{21} は前述のとおりである)又はイソシアン酸ナトリウム或るいはイソシアン酸カリウムとを上記工程14と同様の方法で反応させることによっても合成することができる。

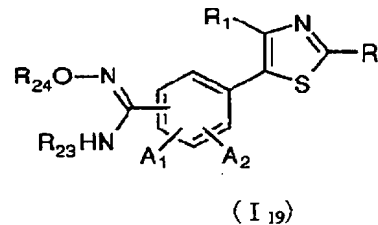


【0267】(工程25)化合物(I_{19})(式中、 R_{23} は低級アルキル基、アラルキル基であり、 R_{24} は水素原子、低級アルキル基であり、 A_1 、 A_2 、 R 及び R_1 は前述のとおりである)は、化合物($I_{16'}$)(式中、 A_1 、 A_2 、 R 、 R_1 及び R_{23} は前述のとおりである)をLawesson's(ローソン)試薬、五硫化リン等のチオカルボニル化試薬存在下、クロロホルム、テトラヒドロフラン、トルエン等の有機溶媒又はこれらの混合溶媒中、冷却下乃至加温下で反応させた後、ヨウ化メチル等のアルキル化剤とトリエチルアミン、水素化ナトリウム等の塩基存在下、クロロホルム、テトラヒドロフラン、トルエン、ジメチルホルムアミド等の有機溶媒又は

【0265】例えば、化合物(I)において、 R_2 の置換基の少なくとも1つが N -ヒドロキシ- N' -低級アルキルアミノ基、 N -ヒドロキシ- N' -アラルキルアミノ基等の置換アミノ基の場合には、下記の方法によっても合成することができる。

【0266】

【化48】

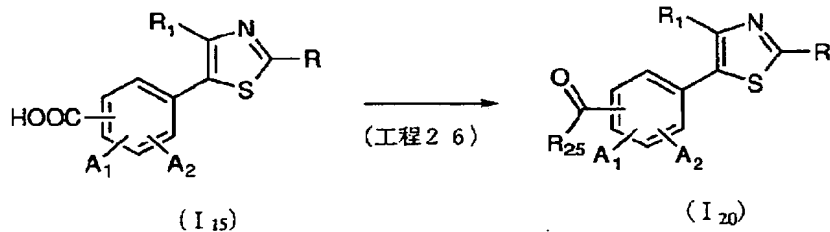


これらの混合溶媒中、冷却下乃至加温下で反応させ、更に NH_2OR_{24} (式中、 R_{24} は前述のとおりである)をピリジン、トリエチルアミン等の塩基存在下、エタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン等の有機溶媒、水或るいはこれらの混合溶媒又は無溶媒中、冷却下乃至加温下で反応させることにより合成することができる。

【0268】例えば、化合物(I)において、 R_2 の置換基の少なくとも1つが低級アルカノイル基、ベンゾイル基の場合には、下記の方法によっても合成することができる。

【0269】

【化49】



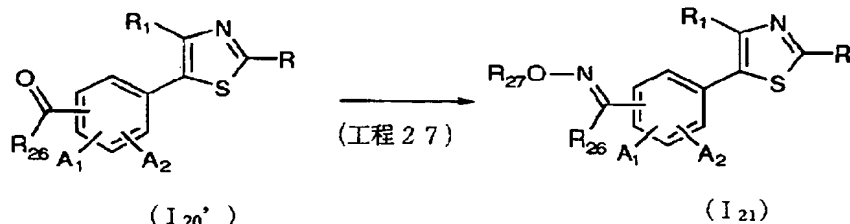
【0270】(工程26)化合物(I_{20})(式中、 R_{25} は低級アルキル基、アリール基であり、 A_1 、 A_2 、 R 及び R_1 は前述のとおりである)は、化合物(I_{15})(式中、 A_1 、 A_2 、 R 及び R_1 は前述のとおりである)を $R_{25}MgX$ (式中、 R_{25} 及び X は前述のとおりである)、 $R_{25}-Li$ (式中、 R_{25} は前述のとおりである)等の有機金属試薬存在下、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等の有機溶媒又はこれらの混合溶媒中、冷却下乃至加温下で反応させることにより合成することができる。また、同工程において過剰量の $R_{25}MgX$ 又は $R_{25}-Li$ を用いることで、例えば1-ヒドロキシ-1-メチル

エチル基等の低級ヒドロキシアルキル基を合成することもできる。

【0271】例えば、化合物(I)において、 R_2 の置換基の少なくとも1つが N -ヒドロキシ低級イミドイル基、 N -低級アルコキシ低級イミドイル基、 N -カルバモイル低級アルコキシ低級イミドイル基、 N -低級アルカノイルオキシ低級イミドイル基又はカルバモイルオキシ低級イミドイル基等の N -置換低級イミドイル基の場合には、下記の方法によっても合成することができる。

【0272】

【化50】



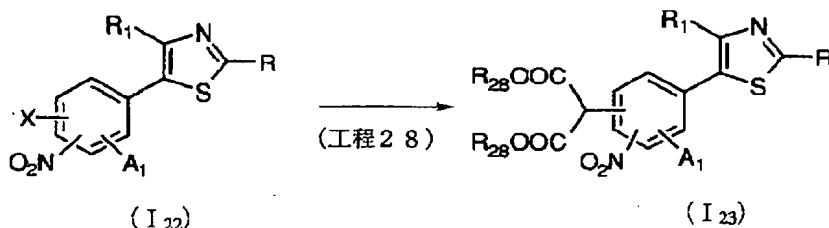
【0273】(工程27)化合物(I₂₁) (式中、R₂₆が低級アルキル基であり、R₂₇が水素原子、低級アルキル基、カルバモイル低級アルキル基等の置換低級アルキル基、低級アルカノイル基又はカルバモイル基であり、A₁、A₂、R及びR₁は前述のとおりである)は、化合物(I₂₀') (式中、A₁、A₂、R、R₁及びR₂₆は前述のとおりである)を上記工程24と同様にして合成す

ることができる。

【0274】例えば、化合物(I)において、R₂の置換基の少なくとも1つがジ(低級アルコキシカルボニル)低級アルキル基である場合には、下記の方法によっても合成することができる。

【0275】

【化51】



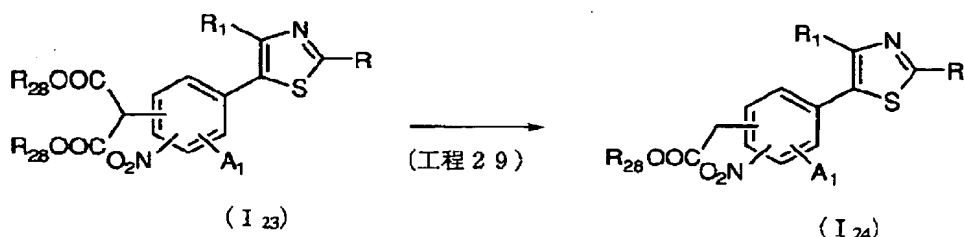
【0276】(工程28)化合物(I₂₃) (式中、R₂₈は低級アルキル基であり、A₁、R及びR₁は前述のとおりである)は、化合物(I₂₂) (式中、A₁、R、R₁及びXは前述のとおりである)とCH₂(COOR₂₈)₂ (式中、R₂₈は前述のとおりである)で示されるマロン酸ジエステル誘導体とを水素化ナトリウム、炭酸カリウム、トリエチルアミン、ピリジン等の塩基存在下、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、エタノール、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド等の有機溶

媒又はこれらの混合溶媒中、冷却下乃至加温下で反応させることにより合成することができる。

【0277】例えば、化合物(I)において、R₂の置換基の少なくとも1つが低級アルコキシカルボニル低級アルキル基である場合には、下記の方法によっても合成することができる。

【0278】

【化52】



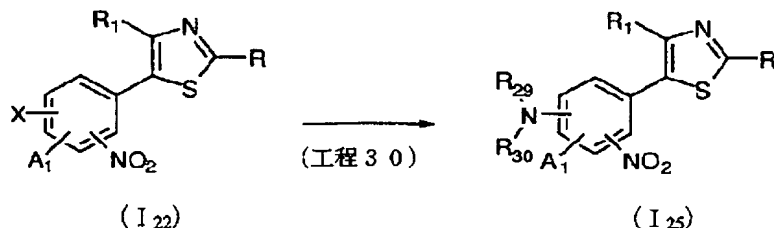
【0279】(工程29)化合物(I₂₄) (式中、A₁、R、R₁及びR₂₈は前述のとおりである)は、化合物(I₂₃) (式中、A₁、R、R₁及びR₂₈は前述のとおりである)を塩化リチウム存在下、ジメチルスルホキシド等の有機溶媒、水又はこれらの混合溶媒中、冷却下乃至加温下で反応させることにより合成することができる。

【0280】例えば、化合物(I)において、R₂の置

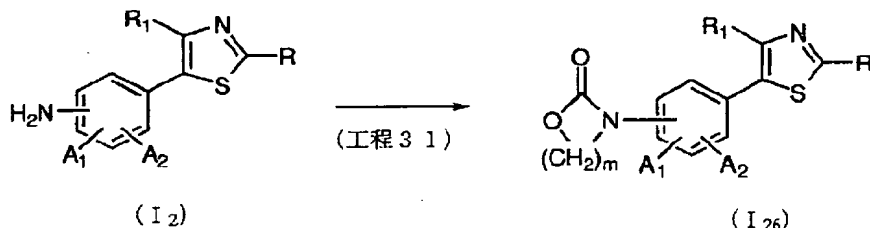
換基の少なくとも1つが低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルコキシカルボニル低級アルキルアミノ基、ジ(低級アルコキシカルボニル低級アルキル)アミノ基等の置換低級アルキルアミノ基である場合には、下記の方法によっても合成することができる。

【0281】

【化53】



【0282】(工程30)化合物(I₂₅) (式中、R₂₉及びR₃₀は同一又は異なって水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基等の置換低級アルキル基であり、A₁、R及びR₁は前述のとおりである)は、化合物(I₂₂) (式中、A₁、R、R₁及びXは前述のとおりである)とR₂₉R₃₀NH (式中R₂₉及びR₃₀は前述のとおりである)とを炭酸カリウム、トリエチルアミン等の塩基存在下、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン等の有機溶媒又はこれらの混合溶媒中、冷却下乃至加温下で反応させることにより合成することができる。ここで、R₂の



【0285】(工程31)化合物(I₂₆) (式中、A₁、A₂、m、R及びR₁は前述のとおりである)は、化合物(I₂) (式中、A₁、A₂、R及びR₁は前述のとおりである)とX-(CH₂)_m-OCO-X (式中、m及びXは前述のとおりである)とをトリエチルアミン等の塩基存在下、トルエン、クロロホルム、テトラヒドロフラン等の有機溶媒又はこれらの混合溶媒中、冷却下乃至加温下で反応させた後、これを水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、トリエチルアミン等の塩基存在下、エタノール、メタノール、テトラヒドロフラン等の有機溶媒、水又はこれらの混合溶媒中、加温下で反応させるこ

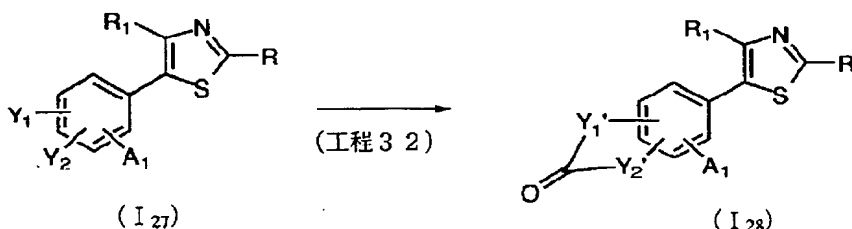
とにより合成することができる。

【0286】また、R₂がQ環の縮合したベンゼン環である場合には、下記の方法によっても合成することができる。

【0287】例えば、化合物(I)において、R₂が1,3-ジヒドロベンゾイミダゾリル基、3H-ベンゾオキサゾリル基の場合には、下記の方法によっても合成することができる。

【0288】

【化55】



【0289】(工程32)化合物(I₂₈) (式中、Y₁'及びY₂'は同一又は異なって酸素原子、二級アミノ基であり、A₁、R及びR₁は前述のとおりである)は、化合物(I₂₇) (式中、Y₁及びY₂は同一又は異なって水酸基、アミノ基であり、A₁、R及びR₁は前述のとおりである)とカルボジイミダゾール、尿素、クロロ炭酸フェニル、トリホスゲン等とをピリジン、トリエチ

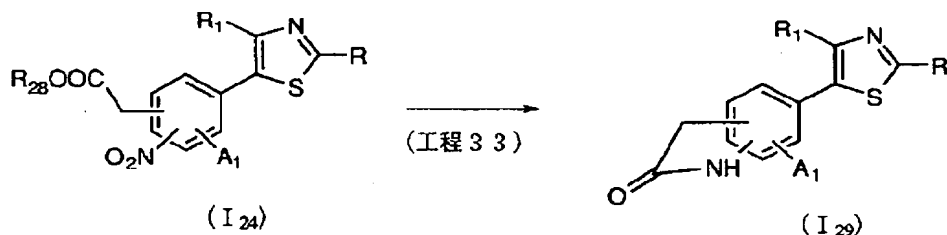
ルアミン等の塩基存在下又は非存在下、テトラヒドロフラン、クロロホルム、ベンゼン、エタノール等の有機溶媒又はこれらの混合溶媒中、冷却下乃至加温下で反応させるか、又はイソシアヌ酸ナトリウムと酞酸等の有機溶媒中、冷却下乃至加温下で反応させることにより合成することができる。

【0290】例えば、化合物(I)において、R₂が

1, 3-ジヒドロインドリル基の場合には、下記の方法によっても合成することができる。

【0291】

【化56】



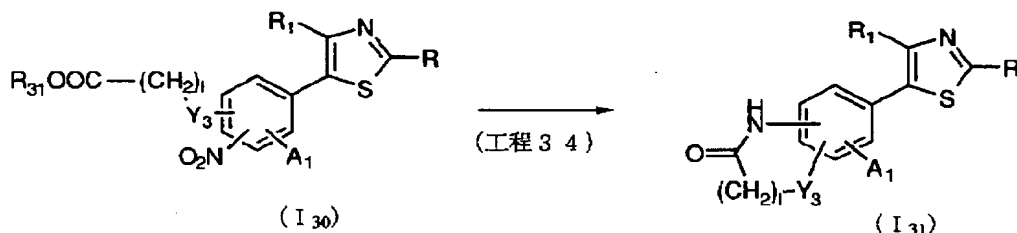
【0292】(工程33)化合物(I₂₉) (式中、A₁、R及びR₁は前述のとおりである)は、化合物(I₂₄) (式中、A₁、R、R₁及びR₂₈は前述のとおりである)を鉄、スズ、塩化スズ、亜鉛、硫化ナトリウム、二硫化ナトリウム等の還元剤存在下及び必要に応じて酢酸、塩酸、塩化アンモニウム等の酸存在下、酢酸エチル、メタノール、エタノール、エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジイソプロピルエーテル、ジメトキシエタン、トルエン等の有機溶媒、水或るいはこれらの混合溶媒又は無溶媒中、冷却下乃至加温下で反応させるか、又は白金黒、酸化白金、パラジウム黒、酸化パラジウム、

水酸化パラジウム、パラジウム炭素、ラネーニッケル等の金属触媒存在下、酢酸エチル、酢酸、メタノール、エタノール、エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジイソプロピルエーテル、ジメトキシエタン、トルエン等の有機溶媒、水又はこれらの混合溶媒中、水素ガスにて接触還元することにより合成することができる。

【0293】例えば、化合物(I)において、R₂が4-H-ベンゾオキサジニル基、キノキサリニル基の場合には、下記の方法によっても合成することができる。

【0294】

【化57】



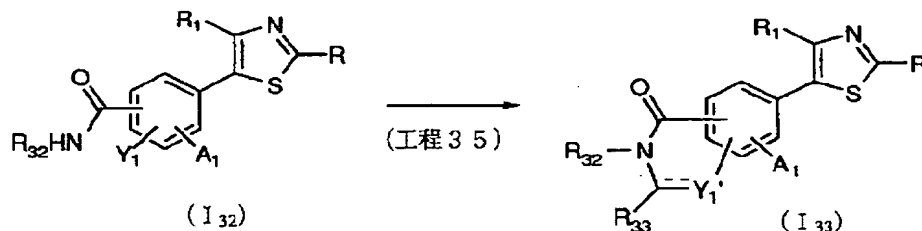
【0295】(工程34)化合物(I₃₁) (式中、lは1乃至2であり、Y₃は酸素原子、二級アミノ基であり、A₁、R及びR₁は前述のとおりである)は、化合物(I₃₀) (式中、R₃₁は低級アルキル基であり、A₁、l、R、R₁及びY₃は前述のとおりである)を鉄、スズ、塩化スズ、亜鉛、硫化ナトリウム、二硫化ナトリウム等の還元剤存在下及び必要に応じて酢酸、塩酸、塩化アンモニウム等の酸存在下、酢酸エチル、メタノール、エタノール、エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジイソプロピルエーテル、ジメトキシエタン、トルエン等の有機溶媒、水或るいはこれらの混合溶媒又は無溶媒中、冷却下乃至加温下で反応させるか、又は白金

黒、酸化白金、パラジウム黒、酸化パラジウム、水酸化パラジウム、パラジウム炭素、ラネーニッケル等の金属触媒存在下、酢酸エチル、酢酸、メタノール、エタノール、エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジイソプロピルエーテル、ジメトキシエタン、トルエン等の有機溶媒、水又はこれらの混合溶媒中、水素ガスにて接触還元することにより合成することができる。

【0296】例えば、化合物(I)において、R₂がキノゾリニル基、ベンゾオキサジニル基の場合には、下記の方法によっても合成することができる。

【0297】

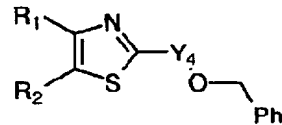
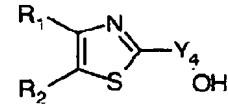
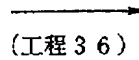
【化58】



【0298】(工程35)化合物(I₃₃) (式中、R₃₂は水素原子、低級アルキル基であり、R₃₃は水素原子、低級アルキル基であり、点線の二重線は一重結合又は二

重結合を示し、A₁、R、R₁及びY₁'は前述のとおりである)は、化合物(I₃₂) (式中、A₁、R、R₁、R₃₂及びY₁は前述のとおりである)と化合物R₃₃-CH

○(式中、 R_{33} は前述のとおりである)又は化合物 $R_{33}-C(OEt)_3$ (式中、 R_{33} は前述のとおりである)とをエタノール、ギ酸、酢酸等の有機溶媒又はこれらの混合溶媒中、加温下で反応させることにより合成することができる。

(I₃₄)(I₃₃)

【0301】(工程36)化合物(I₃₅)(式中、 Y_4 は炭素原子数1乃至4個の低級アルキレン基であり、 R_1 及び R_2 は前述のとおりである)は、化合物(I₃₄)(式中、 R_1 、 R_2 及び Y_4 は前述のとおりである)を臭化水素、塩化水素等の酸存在下、酢酸等の有機溶媒、水又はこれらの混合溶媒中、加温下で反応させることにより合成することができる。なお、 Y_4 がメチレン基の場合には、更に生成物を酢酸ナトリウム、水酸化ナトリウム又は酢酸カリウムと、エタノール、ジメチルスルホキシド等の有機溶媒、水又はこれらの混合溶媒中、冷却下乃至加温下で反応させた後、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の塩基存在下、エタノール、テトラヒドロフラン等の有機溶媒、水又はこれらの混合溶媒中、冷却下乃至加温下で反応させることによっても合成することができる。

【0302】なお、 R_2 における置換基が2以上の場合には、これら上記の工程を組み合わせることにより合成することができる。

【0303】このようにして得られた化合物(1)は公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶析、再結晶又はクロマトグラフィー等により、単離精製することができる。

【0304】本発明の化合物には、不斉炭素に基づく立体異性体1個以上が含まれ、そのような異性体及びそれらの混合物は全てこの発明の範囲内に包含される。

【発明の実施の形態】

【0305】次に実施例及び試験例を挙げて本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

【実施例】

実施例1

4-シクロペンチル-2-エチル-5-(4-メトキシカルボニルフェニル)チアゾール(式(I); R =エチル、 R_1 =シクロペンチル、 R_2 =4-メトキシカルボニルフェニル)の合成

工程1) 4-シクロペンチル-2-エチル-5-オキサゾロン(式(III); R =エチル、 R_1 =シクロペンチル)

N-プロピオニル-シクロペンチルグリシン(10.0

【0299】更に、化合物(1)において、 R が低級ヒドロキシアルキル基である場合には、下記の方法によっても合成することができる。

【0300】

【化59】

0g)の酢酸エチル(70ml)懸濁液に、トリエチルアミン(8.39ml)を滴下した。この溶液に氷冷中攪拌下、クロロ炭酸エチル(5.28ml)を滴下し、1.5時間攪拌した。析出した沈澱物を濾過して除いた後、濾液を水及び飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。これを濾過し、減圧濃縮することにより、油状物の表題化合物を定量的に得た。

【0306】工程2) 4-シクロペンチル-2-エチル-4-(4-メトキシカルボニルフェニル)-5-オキサゾロン(式(III); R =エチル、 R_1 =シクロペンチル、 R_2 =4-メトキシカルボニルフェニル)

上記工程1)で得られた油状物をテトラヒドロフラン(70ml)に溶解し、塩化マグネシウム(5.26g)を加えた。この懸濁液に氷冷中攪拌下、トリエチルアミン(16ml)を滴下し、30分間攪拌した。その後、テレフタル酸モノメチルエステルクロライド(10.00g)のテトラヒドロフラン(30ml)溶液を滴下し、氷冷下で1時間、更に室温で1時間攪拌した。この反応液は分離精製せずにそのまま次工程に用いた。

【0307】工程3) 2-N-プロピオニルアミノ-2-シクロペンチル-4'-メトキシカルボニルアセトフェノン(式(V); R =エチル、 R_1 =シクロペンチル、 R_2 =4-メトキシカルボニルフェニル)

上記工程2)で得られた反応液に氷冷下、4N塩酸(30ml)を加え、15分間攪拌した後室温で1時間攪拌した。酢酸エチルを加え、有機層を分離後、飽和重曹水及び飽和食塩水で洗浄した。これを硫酸マグネシウムで乾燥した後、濾過、減圧濃縮を行なった。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒;ヘキサン:酢酸エチル=3:1)で精製することにより白色結晶の表題化合物(7.70g、収率48%)を得た。

【0308】工程4) 上記工程3)で得られた化合物(5.00g)のクロロホルム(50ml)溶液に五硫化リン(5.26g)を加え、3時間加熱還流した。室温まで冷却した後、飽和重曹水及び飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過、減圧濃縮を行なった。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒;ヘキサン:酢酸エチル=10:1)で

精製することにより淡黄色結晶の表題化合物(2.71 g、収率55%)を得た。

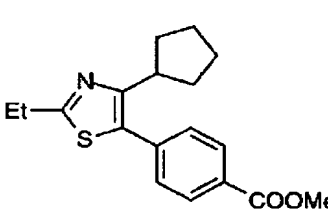
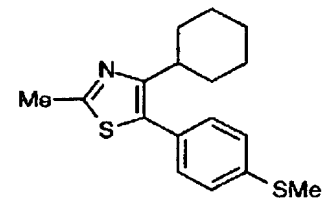
【0309】実施例2乃至40

実施例1と同様にして表1乃至表20の化合物を得た。

【0310】

【表1】

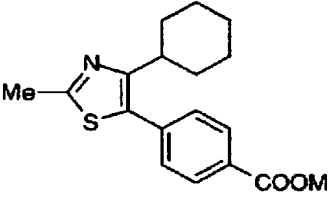
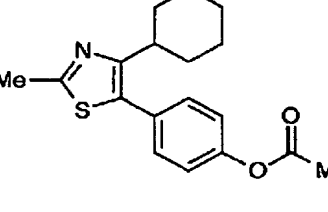
表1

実施例	化合物	融点	¹ H NMR (δ) ppm	IR cm ⁻¹	MS	元素分析
1		白色粉末	CDCl ₃ 300 MHz 1.39 (3H, t, J=7.6 Hz) 1.5-1.7 (2H, m) 1.8-2.0 (6H, m) 3.01 (2H, q, J=7.6 Hz) 3.11 (1H, m) 3.93 (3H, s) 7.46 (2H, dd, J=1.9, 8.4 Hz) 8.06 (2H, dd, J=1.7, 8.4 Hz)		FAB ⁺ 316 (MH ⁺)	C ₁₈ H ₂₁ NO ₂ S 元素理論値 元素分析値
2		101.0 - 102.0 °C 白色粉末	CDCl ₃ 300 MHz 1.2-1.4 (3H, m) 1.6-1.7 (7H, m) 2.52 (3H, s) 2.70 (3H, s) 2.7 (1H, m) 7.25-7.31 (4H, m)	KBr 2922 2852 1492 1179 1096 966 813	FAB ⁺ 304 (MH ⁺)	C ₁₇ H ₂₁ NS ₂ 元素理論値 元素分析値

【0311】

【表2】

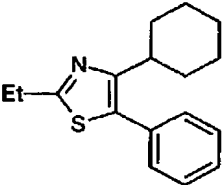
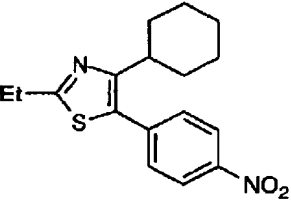
表2

実施例	化合物	融点	¹ H NMR (δ) ppm	IR cm ⁻¹	MS	元素分析
3		102.0 - 103.0 °C 白色粉末	CDCl ₃ 300 MHz 1.2-1.4 (3H, m) 1.7-1.9 (7H, m) 2.71 (3H, s) 2.75 (1H, m) 3.94 (3H, s) 7.42 (2H, d, J = 8.5 Hz) 8.07 (2H, d, J = 8.5 Hz)	KBr 2932 2847 1722 1606 1435 1278 1186 1104 774	FAB ⁺ 316 (MH ⁺)	C ₁₈ H ₂₁ NO ₂ S 元素理論値 元素分析値
4		109.0 °C 白色粉末	CDCl ₃ 300 MHz 1.2-1.3 (3H, m) 1.7-1.8 (7H, m) 2.33 (3H, s) 2.69 (3H, s) 2.72 (1H, m) 7.13 (2H, d, J=8.4 Hz) 7.35 (2H, d, J=8.4 Hz)	KBr 2924 2856 1768 1503 1198 912 850	FAB ⁺ 316 (MH ⁺)	C ₁₈ H ₂₁ NO ₂ S 元素理論値 元素分析値

【0312】

【表3】

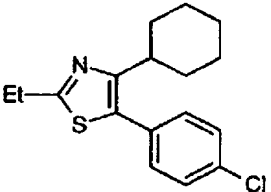
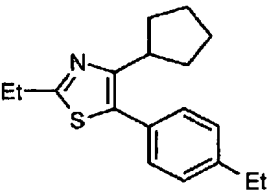
表 3

実施例	化合物	融点	¹ H NMR (δ) ppm	IR cm ⁻¹	MS	元素分析
5		白色固体	CDCl ₃ 300 MHz 1.2-1.4 (3H, m) 1.39 (3H, t, J=7.5Hz) 1.7-1.8 (7H, m) 2.76 (1H, m) 3.02 (2H, q, J=7.5Hz) 7.3-7.5 (5H, m).		FAB ⁺ 272 (MH ⁺)	C ₁₇ H ₂₁ NS 元素理論値 元素分析値
6		淡黄色固体	CDCl ₃ 300 MHz 1.2-1.3 (3H, m) 1.41 (3H, t, J=7.8Hz) 1.7-1.9 (7H, m) 2.72 (1H, m) 3.04 (2H, q, J=7.8Hz) 7.52 (2H, d, J=7Hz) 8.28 (2H, d, J=7Hz)		FAB ⁺ 317 (MH ⁺)	C ₁₇ H ₂₀ N ₂ O ₂ S 元素理論値 元素分析値

【0313】

【表4】

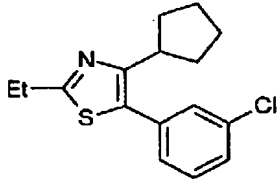
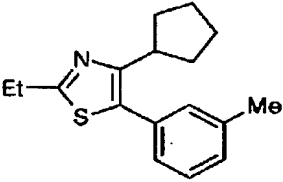
表 4

実施例	化合物	融点	¹ H NMR (δ) ppm	IR cm ⁻¹	MS	元素分析
7		白色粉末	CDCl ₃ 300 MHz 1.2-1.3 (3H, m) 1.39 (3H, t, J=7.8Hz) 1.7-1.8 (7H, m) 2.69 (1H, m) 3.01 (2H, q, J=7.8Hz) 7.28 (2H, d, J=8Hz) 7.38 (2H, d, J=8Hz)		FAB ⁺ 308 306 (MH ⁺)	C ₁₇ H ₂₀ ClNS 元素理論値 元素分析値
8		無色油状物	CDCl ₃ 300 MHz 1.28 (3H, t, J=7.6 Hz) 1.39 (3H, t, J=7.5 Hz) 1.5-1.7 (2H, m) 1.8-2.0 (6H, m) 2.69 (2H, q, J=7.6 Hz) 3.01 (2H, q, J=7.5 Hz) 3.15 (1H, m) 7.24 (2H, d, J=8.1 Hz) 7.31 (2H, d, J=8.1 Hz)		FAB ⁺ 286 (MH ⁺)	C ₁₇ H ₂₂ NS 元素理論値 元素分析値

【0314】

【表5】

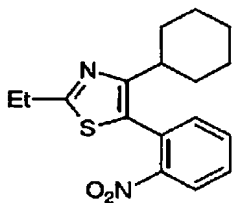
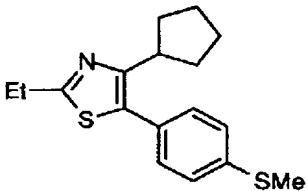
表 5

実施例	化合物	融点	¹ H NMR (δ) ppm	IR cm ⁻¹	MS	元素分析
9		油状物	CDCl ₃ , 300 MHz 1.39 (3H, t, J = 7.5 Hz) 1.6-1.7 (2H, m) 1.8-1.9 (6H, m) 3.01 (2H, q, J=7.5Hz) 3.11 (1H, m) 7.24-7.34 (3H, m) 7.37 (1H, m)		FAB ⁺ 294 292 (MH ⁺)	C ₁₈ H ₁₈ ClNS 元素理論値 元素分析値
10		油状物質	CDCl ₃ , 300 MHz 1.39 (3H, t, J = 7.5Hz) 1.61 (2H, m) 1.87 (6H, m) 2.39 (3H, s) 3.01 (2H, q, J = 7.5Hz) 3.15 (1H, m) 7.14-7.31 (4H, m)	Neat 2956 2866 1604 1489 782	FAB ⁺ 272 (MH ⁺)	C ₁₇ H ₂₁ NS 元素理論値 元素分析値

【0315】

【表6】

表 6

実施例	化合物	融点	¹ H NMR (δ) ppm	IR cm ⁻¹	MS	元素分析
11		白色粉末	CDCl ₃ , 300 MHz 1.2-1.3 (3H, m) 1.40 (3H, t, J=7.6Hz) 1.6-1.8 (7H, m) 2.31 (1H, m) 3.04 (2H, q, J=7.6Hz) 7.41 (1H, dd, J=1.8, 7.8Hz) 7.5 (1H, dt, J=7.8, 1.8Hz) 7.62 (1H, dt, J=7.8, 1.8Hz) 7.93 (1H, dd, J=1.8, 7.8Hz)		FAB ⁺ 317 (MH ⁺)	C ₁₇ H ₂₀ N ₂ O ₂ S 元素理論値 元素分析値
12		白色粉末	CDCl ₃ , 300 MHz 1.38 (3H, t, J=7.5Hz) 1.6 (2H, m) 1.8-1.9 (6H, m) 2.51 (3H, s) 3.00 (2H, q, J=7.5Hz) 3.12 (1H, m) 7.26-7.32 (4H, m)		FAB ⁺ 304 (MH ⁺)	C ₁₇ H ₂₀ NS ₂ 元素理論値 元素分析値

【0316】

【表7】

表 7

実施例	化合物	融点	¹ H NMR (δ) ppm	IR cm ⁻¹	MS	元素分析
13		無色油状	CDCl ₃ 300 MHz 1.05(3H, t, J=7.5Hz) 1.38(3H, t, J=7.5Hz) 1.5-1.9(10H, m) 2.9-3.2(5H, m) 7.2-7.4(4H, m)	Neat 2960 1492 818	FAB ⁺ 332 (MH ⁺)	C ₁₈ H ₂₀ NS ₂ 元素理論値 元素分析値
14		無色油状	CDCl ₃ 300 MHz 1.3-1.4 (6H, m) 1.5-1.7 (2H, m) 1.8-2.0 (6H, m) 2.9-3.2 (5H, m) 7.2-7.4 (4H, m)	Neat 2960 1492 819	FAB ⁺ 318 (MH ⁺)	C ₁₈ H ₂₀ NS ₂ 元素理論値 元素分析値

【0317】

【表8】

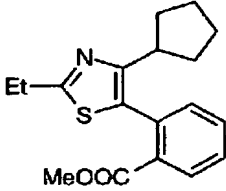
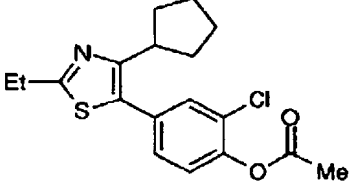
表 8

実施例	化合物	融点	¹ H NMR (δ) ppm	IR cm ⁻¹	MS	元素分析
15		白色粉末	CDCl ₃ 300 MHz 1.38 (3H, t, J=7.8Hz) 1.6 (2H, m) 1.8-1.9 (6H, m) 2.99 (2H, q, J=7.8Hz) 3.10 (1H, m) 6.00 (2H, s) 6.85 (3H, br s)		FAB ⁺ 302 (MH ⁺)	C ₁₇ H ₁₉ NO ₂ S 元素理論値 元素分析値
16		白色粉末	CDCl ₃ 300 MHz 1.38 (3H, t, J=7.8Hz) 1.6 (2H, m) 1.8-1.9 (6H, m) 2.13 (3H, s) 2.90 (1H, m) 3.02 (2H, q, J=7.8Hz) 7.14 (1H, dd, J=1, 9Hz) 7.30 (1H, dd, J=1, 7.5Hz) 7.34-7.43 (2H, m)		FAB ⁺ 316 (MH ⁺)	C ₁₈ H ₂₁ NO ₂ S 元素理論値 元素分析値

【0318】

【表9】

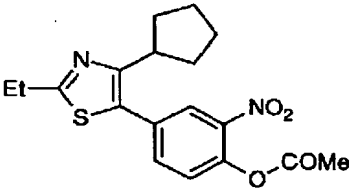
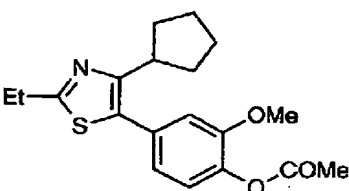
表 9

実施例	化合物	融点	¹ H NMR (δ) ppm	IR cm ⁻¹	MS	元素分析
17		油状物質	CDCl ₃ , 300 MHz 1.39 (3H, t, J = 7.5Hz) 1.50 (2H, m) 1.78 (6H, m) 2.73 (1H, m) 3.03 (2H, q, J = 7.5Hz) 3.71 (3H, s) 7.35 (1H, dd, J = 7.5, 1.5Hz) 7.45 (1H, ddd, J = 7.5, 7.5, 1.5Hz) 7.52 (1H, ddd, J = 7.5, 7.5, 1.5Hz) 7.90 (1H, dd, J = 7.5, 1.5Hz)		FAB ⁺ 316 (MH ⁺)	C ₁₈ H ₂₁ NO ₂ S 元素理論値 元素分析値
18		白色固体	CDCl ₃ , 300 MHz 1.39 (3H, t, J = 7.5Hz) 1.6 (2H, m) 1.8-1.9 (6H, m) 2.38 (3H, s) 3.01 (2H, q, J = 7.5Hz) 3.11 (1H, m) 7.16 (1H, d, J = 8Hz) 7.28 (1H, dd, J = 2, 8Hz) 7.46 (1H, d, J = 2Hz)		FAB ⁺ 352 350 (MH ⁺)	C ₁₈ H ₂₀ ClNO ₂ S 元素理論値 元素分析値

【0319】

【表10】

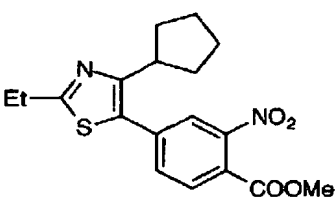
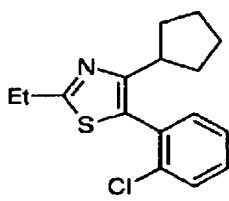
表 10

実施例	化合物	融点	¹ H NMR (δ) ppm	IR cm ⁻¹	MS	元素分析
19		白色固体	CDCl ₃ , 300 MHz 1.40 (3H, t, J = 7.5Hz) 1.6 (2H, m) 1.8-1.9 (6H, m) 2.40 (3H, s) 3.02 (2H, q, J = 7.5Hz) 3.06 (1H, m) 7.27 (1H, d, J = 7.8Hz) 7.63 (1H, dd, J = 2, 7.8Hz) 8.09 (1H, d, J = 2Hz)		FAB ⁺ 361 (MH ⁺)	C ₁₉ H ₂₀ N ₂ O ₄ S 元素理論値 元素分析値
20		アモルファス	CDCl ₃ , 300 MHz 1.39 (3H, t, J = 7.5Hz) 1.6 (2H, m) 1.8-1.9 (6H, m) 2.34 (3H, s) 3.01 (2H, q, J = 7.5Hz) 3.16 (1H, m) 3.85 (3H, s) 6.95 (1H, dd, J = 2, 7Hz) 6.96 (1H, s) 7.06 (1H, dd, J = 2, 7Hz)		FAB ⁺ 346 (MH ⁺)	C ₁₉ H ₂₀ NO ₄ S 元素理論値 元素分析値

【0320】

【表11】

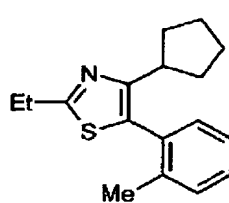
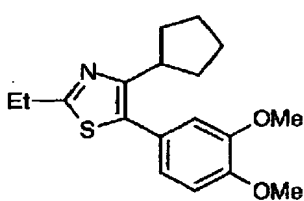
表11

実施例	化合物	融点	¹ H NMR (δ) ppm	IR cm ⁻¹	MS	元素分析
21		黄色油状	CDCl ₃ 300 MHz 1.39 (3H, t, J=7.5Hz) 1.5-1.7 (2H, m) 1.8-2.0 (6H, m) 2.9-3.1 (3H, m) 3.93 (3H, s) 7.64 (1H, dd, J=1.7, 7.9Hz) 7.79 (1H, d, J=7.9Hz) 7.86 (1H, d, J=1.7Hz)		FAB ⁺ 361 (MH ⁺)	C ₁₈ H ₂₀ N ₂ O ₄ S 元素理論値 元素分析値
22		淡黄色油状物	CDCl ₃ 300 MHz 1.39 (3H, t, J=7.5Hz) 1.5-1.6 (2H, m) 1.8-1.9 (6H, m) 2.78 (1H, m) 3.03 (2H, q, J=7.5Hz) 7.28-7.33 (3H, m) 7.45-7.48 (1H, m)		FAB ⁺ 292 (MH ⁺) 274	C ₁₆ H ₁₅ NSCl 元素理論値 元素分析値

【0321】

【表12】

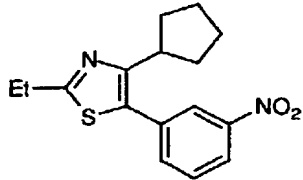
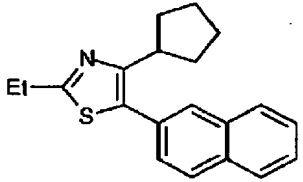
表12

実施例	化合物	融点	¹ H NMR (δ) ppm	IR cm ⁻¹	MS	元素分析
23		淡赤色油状物	CDCl ₃ 300 MHz 1.40 (3H, t, J=7.7Hz) 1.5-1.6 (2H, m) 1.8-1.9 (6H, m) 2.21 (3H, s) 2.74 (1H, m) 3.03 (2H, q, J=7.7Hz) 7.21-7.32 (4H, m)		FAB ⁺ 272 (MH ⁺)	C ₁₇ H ₁₇ NS 元素理論値 元素分析値
24		アモルファス	CDCl ₃ 300 MHz 1.39 (3H, t, J=7.5Hz) 1.6 (2H, m) 1.8-1.9 (6H, m) 3.01 (2H, q, J=7.5Hz) 3.14 (1H, m) 3.90 (3H, s) 3.92 (3H, s) 6.89-6.97 (3H, m)		FAB ⁺ 318 (MH ⁺)	C ₁₈ H ₂₁ NO ₃ S 元素理論値 元素分析値

【0322】

【表13】

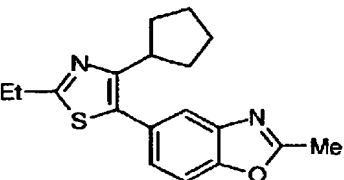
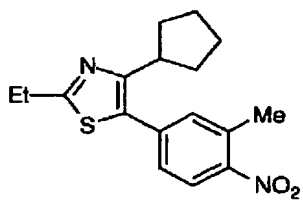
表 13

実施例	化合物	融点	¹ H NMR (δ) ppm	IR cm ⁻¹	MS	元素分析
25		68.5 - 69.0 °C 白色結晶	CDCl ₃ , 300 MHz 1.41 (3H, t, J = 7.5Hz) 1.63 (2H, m) 1.85-1.97 (6H, m) 3.03 (2H, q, J = 7.5Hz) 3.08 (1H, m) 7.59 (1H, t, J = 7.9Hz) 7.70 (1H, t, J = 7.9Hz) 8.17-8.21 (1H, m) 8.25 (1H, m)		FAB ⁺ 303 (MH ⁺)	C ₁₆ H ₁₆ N ₂ O ₂ S 元素理論値 元素分析値
26		72.0 - 74.0 °C 淡茶色結晶	CDCl ₃ , 300 MHz 1.42 (3H, t, J=7.5Hz) 1.5-1.7 (2H, m) 1.8-1.9 (6H, m) 3.04 (2H, q, J=7.5Hz) 3.22 (1H, m) 7.49-7.54 (3H, m) 7.85-7.88 (4H, m)		FAB ⁺ 308 (MH ⁺)	C ₂₀ H ₁₈ NS 元素理論値 元素分析値

【0323】

【表14】

表 14

実施例	化合物	融点	¹ H NMR (δ) ppm	IR cm ⁻¹	MS	元素分析
27		白色固体	CDCl ₃ , 300 MHz 1.40 (3H, t, J=7.5Hz) 1.6 (2H, m) 1.8-1.9 (6H, m) 2.66 (3H, s) 3.02 (2H, q, J=7.5Hz) 3.12 (1H, m) 7.31 (1H, dd, J=1.8, 8.4Hz) 7.49 (1H, d, J=8.4Hz) 7.66 (1H, d, J=1.8Hz)		FAB ⁺ 313 (MH ⁺)	C ₁₈ H ₂₀ N ₂ OS 元素理論値 元素分析値
28		46.0 - 47.5 °C 黄色結晶	CDCl ₃ , 300 MHz 1.40 (3H, t, J = 7.5Hz) 1.61-1.70 (2H, m) 1.82-1.95 (6H, m) 2.66 (3H, s) 3.02 (2H, q, J = 7.5Hz) 3.12 (1H, m) 7.34-7.37 (2H, m) 8.04 (1H, m)		FAB ⁺ 317(MH ⁺)	C ₁₇ H ₂₀ N ₂ O ₂ S 元素理論値 元素分析値

【0324】

【表15】

表 15

実施例	化合物	融点	¹ H NMR (δ) ppm	IR cm ⁻¹	MS	元素分析
29		108.0 - 111.0 °C 淡黄色結晶	CDCl ₃ 300 MHz 1.41 (3H, t, J=7.2Hz) 1.6-1.7 (2H, m) 1.8-1.9 (6H, m) 3.04 (2H, q, J=7.2Hz) 3.09 (1H, m) 7.71 (1H, dd, J=2.1, 8.4Hz) 7.85 (1H, d, J=2.1Hz) 8.01 (1H, d, J=8.4Hz)		FAB ⁺ 348 (MH ⁺)	C ₁₆ H ₁₇ N ₃ O ₄ S 元素理論値 元素分析値
30		198.0 - 199.5 °C 淡灰色固体	CDCl ₃ 300 MHz 1.40 (3H, t, J=7.6Hz) 1.5-1.6 (2H, m) 1.8-1.9 (6H, m) 3.02 (2H, q, J=7.6Hz) 3.17 (1H, m) 7.34 (1H, dd, J=1.5, 8.4Hz) 7.68-7.70 (2H, m) 8.13 (1H, s)	KBr 3104 2962 1293 1128	FAB ⁺ 298 (MH ⁺)	C ₁₇ H ₁₉ N ₃ S 元素理論値 元素分析値

【0325】

【表16】

表 16

実施例	化合物	融点	¹ H NMR (δ) ppm	IR cm ⁻¹	MS	元素分析
31		191.0 - 192.0 °C 白色固体	DMSO-d ₆ 300 MHz 1.36 (3H, t, J=5.6Hz) 1.5-1.6 (2H, m) 1.8-1.9 (6H, m) 2.99 (2H, q, J=5.6Hz) 3.20 (1H, m) 7.44 (1H, d, J=6.5Hz) 7.86 (1H, s) 7.94 (1H, d, J=6.5Hz) (昇温測定)	KBr 3349 2962 1493 1201 1168 801 643	FAB ⁺ 299 (MH ⁺)	C ₁₆ H ₁₆ N ₄ S 元素理論値 元素分析値
32		70.0 - 70.5 °C 淡黄色結晶	CDCl ₃ 300 MHz 1.41 (3H, t, J = 7.5Hz) 1.64 (2H, m) 1.91 (6H, m) 3.03 (2H, q, J = 7.5Hz) 3.13 (1H, m) 7.54 (2H, d, J = 9.0Hz) 8.27 (2H, d, J = 9.0Hz)	KBr 2943 2867 1593 1512 1345 852	FAB ⁺ 303 (MH ⁺)	C ₁₆ H ₁₆ N ₂ O ₂ S 元素理論値 元素分析値

【0326】

【表17】

表 17

実施例	化合物	融点	¹ H NMR (δ) ppm	IR cm ⁻¹	MS	元素分析
33		159.5 - 163.0 °C 白色固体	CDCl ₃ , 300 MHz 1.39 (3H, t, J=7.6Hz) 1.60 (2H, m) 1.8-1.9 (6H, m) 3.03 (2H, q, J=7.6Hz) 3.13 (1H, m) 3.81 (4H, br s) 7.42 (2H, d, J=8.3Hz) 7.77 (2H, d, J=8.3Hz)	KBr 3159 2944 2862 1610 1598 1536 1488 1269 846	FAB ⁺ 326 (MH ⁺)	C ₁₉ H ₁₉ N ₃ S 元素理論値 元素分析値
34		127.0 - 130.0 °C 白色結晶	DMSO-d ₆ , 300 MHz 1.32 (3H, t, J=7.5Hz) 1.5-1.6 (2H, br s) 1.8-1.9 (6H, m) 2.98-3.12 (3H, m) 7.86 (1H, dd, J=5.3, 7.9Hz) 8.26 (1H, d, J=7.9Hz) 8.77 (1H, dd, J=1.8, 5.3Hz) 8.82 (1H, d, J=1.8Hz)	KBr 3450 2954 2603 1551 1476	FAB ⁺ 259 (MH ⁺ -HCl)	C ₁₈ H ₁₈ N ₃ S·HCl 元素理論値 元素分析値

【0327】

【表18】

表 18

実施例	化合物	融点	¹ H NMR (δ) ppm	IR cm ⁻¹	MS	元素分析
35		172.0 - 174.5 °C 白色結晶	DMSO-d ₆ , 300 MHz 1.33 (3H, t, J=7.8Hz) 1.6-1.7 (2H, m) 1.8-1.9 (4H, m) 1.9-2.0 (2H, m) 3.04 (2H, q, J=7.8Hz) 3.28 (1H, m) 7.91 (2H, d, J=6.6Hz) 8.84 (2H, d, J=6.6Hz)	KBr 3448 2964 2362 1629 1533 831	FAB ⁺ 259 (MH ⁺ -HCl)	C ₁₈ H ₁₈ N ₃ S·HCl 元素理論値 元素分析値
36		81.0 - 82.0 °C 淡黄色結晶	CDCl ₃ , 300 MHz 1.40 (3H, t, J=7.8Hz) 1.6-1.7 (2H, m) 1.8-1.9 (6H, m) 3.02 (3H, m) 7.34 (1H, dd, J=8.7, 10.8Hz) 7.60-7.65 (1H, m) 8.07 (1H, dd, J=2.7, 6.9Hz)	KBr 2936 1549 1526 1347 1248	FAB ⁺ 321 (MH ⁺)	C ₁₈ H ₁₇ N ₂ O ₂ SF 元素理論値 元素分析値

【0328】

【表19】

表 19

実施例	化合物	融点	¹ H NMR (δ) ppm	IR cm ⁻¹	MS	元素分析
37		111.0 - 112.0 °C 無色結晶	CDCl ₃ 300 MHz 1.41 (3H, t, J=7.5Hz) 1.5-1.7 (2H, m) 1.8-2.0 (6H, m) 2.64 (3H, s) 3.03 (2H, q, J=7.5Hz) 3.16 (1H, m) 7.51 (2H, dd, J=1.8, 8.4Hz) 8.06 (2H, dd, J=1.8, 8.4Hz)	KBr 2945 1587 1090 836	FAB ⁺ 340 (MH ⁺)	C ₁₉ H ₂₁ N ₃ OS 元素理論値 元素分析値
38		184.0 - 188.0 °C 無色結晶	CDCl ₃ 300 MHz 1.40 (3H, t, J=7.5Hz) 1.5-1.7 (2H, m) 1.8-2.0 (6H, m) 2.56 (3H, s) 3.02 (2H, q, J=7.5Hz) 3.17 (1H, m) 7.46 (2H, d, J=8.4Hz) 8.08 (2H, d, J=8.4Hz)	KBr 2951 1550 845	FAB ⁺ 339 (MH ⁺)	C ₁₉ H ₂₁ N ₃ S 元素理論値 元素分析値

【0329】

【表20】

表 20

実施例	化合物	融点	¹ H NMR (δ) ppm	IR cm ⁻¹	MS	元素分析
39		95.0 - 96.0 °C 無色針状晶	CDCl ₃ 300 MHz 1.39(3H,t,J=7.5Hz) 1.5-1.7(2H,m) 1.8-2.0(6H,m) 3.02(2H,q,J=7.5Hz) 3.15(1H,m) 4.08(2H,t,J=9.6Hz) 4.45(2H,t,J=9.6Hz) 7.43(2H,dd,J=1.8,8.4Hz) 7.97(2H,dd,J=1.8,8.4Hz)	Neat 2953 1648 1070	FAB ⁺ 327 (MH ⁺)	C ₁₉ H ₂₁ N ₃ OS 元素理論値 C 69.91 % H 6.79 % N 8.58 % 元素分析値 C 69.90 % H 6.83 % N 8.61 %
40		73.5 - 74.0 °C 白色固体	CDCl ₃ 300 MHz 1.39 (6H, s) 1.39 (3H, t, J=7.6Hz) 1.60 (2H, m) 1.8-1.9 (6H, m) 3.01 (2H, q, J=7.6Hz) 3.15 (1H, m) 4.12 (2H, s) 7.42 (2H, d, J=8.5Hz) 7.96 (2H, d, J=8.5Hz)	KBr 2963 1647 1313 1065 848	FAB ⁺ 355 (MH ⁺)	C ₂₁ H ₂₅ N ₃ OS 元素理論値 元素分析値

【0330】実施例41

4-シクロペンチル-2-エチル-5-[N-(4-ヒドロキシフェニル)カルバモイル]チアゾール(式(I)); R=エチル、R₁=シクロペンチル、R₂=N-(4-ヒドロキシフェニル)カルバモイル)の合成
工程7) エチル 3-シクロペンチル-3-オキソ-2-プロモプロピオネート(式(XI)); R₁=シクロペン

チル、R₃=エチル、X=臭素原子)

エチル 3-シクロペンチル-3-オキソプロピオネート(3.98g)の四塩化炭素(20ml)-水(20ml)混合溶液に氷冷中攪拌下、臭素(1.00ml)の四塩化炭素(10ml)溶液を滴下し、15分間攪拌した。その後、クロロホルムを加え、水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濾過、減

圧濃縮することにより油状物の表題化合物(6.53g)を定量的に得た。

【0331】工程8) 4-シクロペンチル-5-エトキシカルボニル-2-エチルチアゾール(式(XII))；R=エチル、R₁=シクロペンチル、R₂=エチル)

上記工程7)で得られた化合物(6.52g)をエタノール(50ml)に溶解し、チオブプロピオンアミド(1.93g)を加え、3時間加熱還流した。その後、この溶液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒：ヘキサン：酢酸エチル=9：1)で精製することにより表題化合物(1.86g、収率34%)を得た。

【0332】工程9) 5-カルボキシー-4-シクロペンチル-2-エチルチアゾール(式(XIII))；R=エチル、R₁=シクロペンチル)

上記工程8)で得られた化合物(2.00g)のエタノール(12ml)溶液に、4N水酸化ナトリウム水溶液(6ml)を加え、室温中で5時間攪拌した。塩酸を加え酸性にした後、クロロホルムで抽出した。水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、戸過、減圧濃縮を行った。得られた残渣をヘキサンで結晶

化させることにより表題化合物(853mg、収率48%)を得た。

【0333】工程10) 上記工程9)で得られた化合物(100mg)のアセトニトリル(2ml)-ジメチルホルムアミド(1ml)混合溶液に、4-アミノフェノール(49mg)、N-ヒドロキシベンゾトリアゾール(60mg)及び1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(111mg)を加え、室温で2日間攪拌した。水を加えた後、クロロホルムで抽出し、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、戸過、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒：ヘキサン：酢酸エチル=5：1)で精製することにより表題化合物(111mg、収率79%)を得た。

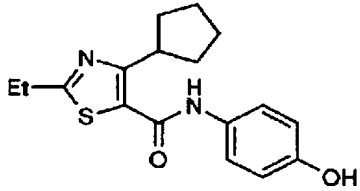
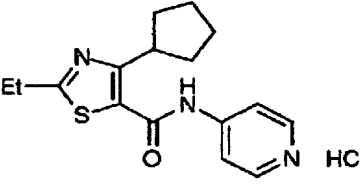
【0334】実施例42乃至44

実施例42と同様にして表21乃至表22の化合物を得た。

【0335】

【表21】

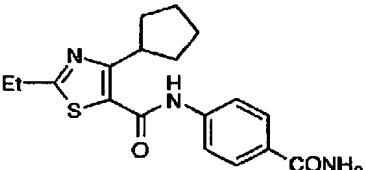
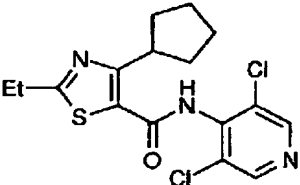
表 2 1

実施例	化合物	融点	¹ H NMR (δ) ppm	IR cm ⁻¹	MS	元素分析
41		65.5 - 77.5 °C アモルファス	CDCl ₃ 300 MHz 1.39 (3H, t, J=7.8Hz) 1.64 (3H, m) 1.87 (3H, m) 2.02 (2H, m) 3.02 (2H, q, J=7.8Hz) 3.79 (1H, m) 5.32 (1H, br) 6.81 (2H, d, J=8.7Hz) 7.31 (1H, br) 7.37 (2H, d, J=8.7Hz)	KBr 3271 2953 2868 1639 1511 1244 828	FAB ⁺ 317 (MH ⁺)	C ₁₇ H ₂₀ N ₂ O ₂ S 元素理論値 元素分析値
42		193.0 - 196.0 °C 淡黄色結晶	DMSO-d ₆ 300 MHz 1.33 (3H, t, J=7.5Hz) 1.62 (2H, m) 1.78 (4H, m) 1.97 (2H, m) 3.04 (2H, q, J=7.5Hz) 3.72 (1H, m) 8.21 (2H, d, J=7.2Hz) 8.73 (2H, d, J=7.2Hz) 11.52 (1H, br)	KBr 3108 2950 1683 1599 1499 1314 803	FAB ⁺ 302 (MH ⁺ -HCl)	C ₁₆ H ₂₀ ClN ₂ OS 元素理論値 元素分析値

【0336】

【表22】

表 22

実施例	化合物	融点	¹ H NMR (δ) ppm	IR cm ⁻¹	MS	元素分析
43		249.5 (分解) °C 白色結晶	DMSO-d ₆ 300 MHz 1.32 (3H, t, J=7.5Hz) 1.60 (2H, m) 1.77 (4H, m) 1.94 (2H, m) 3.00 (2H, q, J=7.5Hz) 3.65 (1H, m) 7.26 (1H, br) 7.73 (2H, d, J=8.7Hz) 7.86 (2H, d, J=8.7Hz) 7.87 (1H, br) 10.34 (1H, br)	KBr 3372 3283 3176 2956 1649 1523 1414	FAB ⁺ 344 (MH ⁺)	C ₁₈ H ₁₇ N ₃ O ₂ S 元素理論値 元素分析値
44		白色粉末	CDCl ₃ 300 MHz 1.42 (3H, t, J=7.6Hz) 1.6-1.8 (2H, m) 1.8-2.0 (4H, m) 2.0-2.2 (2H, m) 3.05 (2H, q, J=7.6Hz) 3.84 (1H, m) 7.34 (1H, br s) 8.56 (2H, s)	KBr 3168 2966 1644 1524 1498 1322 1103 820	FAB ⁺ 372 374 (MH ⁺)	C ₁₈ H ₁₅ Cl ₂ N ₃ O ₂ S 元素理論値 元素分析値

【0337】実施例45

5-(4-アミノフェニル)-4-シクロペンチル-2-エチルチアゾール(式(I); R=エチル、R₁=シクロペンチル、R₂=4-アミノフェニル)の合成工程11)鉄粉(1.52g)、塩化アンモニウム(2.43g)及び水(35ml)の懸濁液に、上記実施例1と同様にして得られた実施例32の化合物(2.75g)のメタノール(35ml)溶液を室温に加え、2時間加熱還流した。不溶物を濾過した後、濾液を減圧濃縮し、クロロホルム-水で抽出した。有機層を水、飽

和食塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥した後、濾過、減圧濃縮を行なった。得られた固体をヘキサン-酢酸エチルで再結晶することにより表題化合物(2.31g、収率93%)を得た。

【0338】実施例46乃至51

実施例45と同様にして表23乃至表26の化合物を得た。

【0339】

【表23】

表 2 3

実施例	化合物	融点	¹ H NMR (δ) ppm	IR cm ⁻¹	MS	元素分析
45		140.5 - 142.5 °C 褐色結晶	CDCl ₃ 300 MHz 1.37 (3H, t, J=7.8Hz) 1.59 (2H, m) 1.85 (6H, m) 2.99 (2H, q, J=7.8Hz) 3.11 (1H, m) 3.75 (2H, br) 6.70 (2H, d, J=8.4Hz) 7.17 (2H, d, J=8.4Hz)	KBr 3467 3314 3194 2952 1634 1608 1506 1297	FAB ⁺ 273 (MH ⁺)	C ₁₆ H ₂₀ N ₂ S 元素理論値 元素分析値
46		白色粉末	CDCl ₃ 300 MHz 1.2-1.3 (3H, m) 1.37 (3H, t, J=7.8Hz) 1.6-1.8 (7H, m) 2.72 (1H, m) 2.99 (2H, q, J=7.8Hz) 3.76 (2H, br s) 6.71 (2H, d, J=8.7Hz) 7.15 (2H, d, J=8.7Hz)		FAB ⁺ 287 (MH ⁺) 286 (M ⁺)	C ₁₇ H ₂₂ N ₂ S 元素理論値 元素分析値

【0340】

【表24】

表 2 4

実施例	化合物	融点	¹ H NMR (δ) ppm	IR cm ⁻¹	MS	元素分析
47		白色粉末	CDCl ₃ 300 MHz 1.2-1.3 (3H, m) 1.39 (3H, t, J=7.5Hz) 1.6-1.8 (7H, m) 2.49 (1H, m) 3.03 (2H, q, J=7.5Hz) 3.73 (2H, br s) 6.74-6.80 (2H, m) 7.08 (1H, dd, J=1.8, 7.5Hz) 7.19 (1H, dt, J=7.8, 1.8Hz)		FAB ⁺ 287 (MH ⁺)	C ₁₇ H ₂₂ N ₂ S 元素理論値 元素分析値
48		94.0 - 95.0 °C 白色粉末	CDCl ₃ 300 MHz 1.38 (3H, t, J=7.5Hz) 1.5-1.7 (2H, m) 1.8-2.0 (6H, m) 3.00 (2H, q, J=7.5Hz) 3.19 (1H, m) 3.89 (3H, s) 5.79 (2H, s) 6.6-6.7 (2H, m) 7.87 (1H, d=8.7Hz)		FAB ⁺ 331 (MH ⁺)	C ₁₈ H ₂₂ N ₂ O ₂ S 元素理論値 元素分析値

【0341】

【表25】

表 25

実施例	化合物	融点	¹ H NMR (δ) ppm	IR cm ⁻¹	MS	元素分析
49		118.0 - 120.0 °C 白色結晶	CDCl ₃ 300 MHz 1.38 (3H, t, J = 7.5Hz) 1.61 (2H, m) 1.88 (6H, m) 2.99 (2H, q, J = 7.5Hz) 3.18 (1H, m) 3.72 (2H, m) 6.65 (1H, m) 6.69 (1H, m) 6.78 (1H, m) 7.17 (1H, dd, J = 7.8, 7.8Hz)		FAB ⁺ 273 (MH ⁺)	C ₁₅ H ₁₈ N ₂ S 元素理論値 元素分析値
50		83.0 - 85.0 °C 淡黄色結晶	CDCl ₃ 300 MHz 1.37 (3H, t, J = 7.5Hz) 1.59 (2H, m) 1.85 (6H, m) 2.19 (3H, s) 2.98 (2H, q, J = 7.5Hz) 3.12 (1H, m) 3.69 (2H, br) 6.69 (1H, d, J = 8.1Hz) 7.06 (2H, m)		FAB ⁺ 287 (MH ⁺)	C ₁₇ H ₂₂ N ₂ S 元素理論値 元素分析値

【0342】

【表26】

表 26

実施例	化合物	融点	¹ H NMR (δ) ppm	IR cm ⁻¹	MS	元素分析
51		144.0 - 147.0 °C 淡緑色固体	CDCl ₃ 300 MHz 1.37 (3H, t, J = 7.6Hz) 1.5-1.7 (2H, m) 1.8-1.9 (6H, m) 2.98 (2H, q, J = 7.6Hz) 3.15 (1H, m) 3.45 (4H, br s) 6.73 (3H, m)	KBr 3418 2938 1621 1514 1281 813	FAB ⁺ 288 (MH ⁺)	C ₁₆ H ₂₀ N ₃ S 元素理論値 元素分析値

【0343】実施例52

4-シクロヘキシル-2-エチル-5-(4-エチルアミノフェニル)チアゾール(A)(式(I); R=エチル, R₁=シクロヘキシル, R₂=4-エチルアミノフェニル)及び4-シクロヘキシル-2-エチル-5-(ジエチルアミノフェニル)チアゾール(B)(式(I); R=エチル, R₁=シクロヘキシル, R₂=4-ジエチルアミノフェニル)の合成

工程12) 60%水素化ナトリウム(42mg)のジメチルスルホキシド(1ml)溶液に、上記実施例45と同様にして得られた実施例46の化合物(245mg)のジメチルスルホキシド(1ml)溶液を加え、室温で攪拌した後、ヨウ化エチル(320mg)を加え、一晩

攪拌した。その後、水を加え、酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過、減圧濃縮を行なった。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル=9:1~7:3)で分離精製することにより表題化合物(A)(131mg、収率48%)及び(B)(42mg、収率14%)を得た。

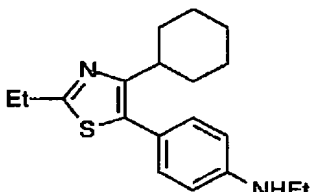
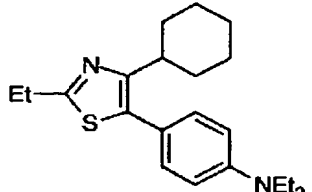
【0344】実施例53

実施例52と同様にして表27乃至表28の化合物を得た。

【0345】

【表27】

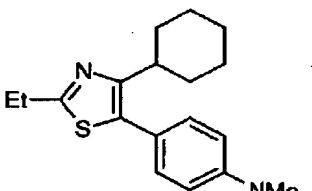
表 27

実施例	化合物	融点	¹ H NMR (δ) ppm	IR cm ⁻¹	MS	元素分析
52A		白色粉末	CDCl ₃ , 300 MHz 1.28 (3H, t, J=7.2Hz) 1.2-1.3 (3H, m) 1.37 (3H, t, J=7.5Hz) 1.6-1.8 (7H, m) 2.74 (1H, m) 2.98 (2H, q, J=7.5Hz) 3.20 (2H, q, J=7.5Hz) 3.73 (1H, br) 6.62 (2H, d, J=8Hz) 7.16 (2H, d, J=8Hz)		FAB ⁺ 315 (MH ⁺)	C ₁₉ H ₂₀ N ₂ S 元素理論値 元素分析値
52B		白色粉末	CDCl ₃ , 300 MHz 1.20 (6H, t, J=7.5Hz) 1.2-1.3 (3H, m) 1.37 (3H, t, J=7.5Hz) 1.6-1.8 (7H, m) 2.78 (1H, m) 2.99 (2H, q, J=7.5Hz) 3.39 (4H, q, J=7.5Hz) 6.69 (2H, d, J=9Hz) 7.21 (2H, d, J=9Hz)		FAB ⁺ 343 (MH ⁺) 342 (M ⁺)	C ₂₁ H ₂₆ N ₂ S 元素理論値 元素分析値

【0346】

【表28】

表 28

実施例	化合物	融点	¹ H NMR (δ) ppm	IR cm ⁻¹	MS	元素分析
53		白色粉末	CDCl ₃ , 300 MHz 1.2-1.3 (3H, m) 1.38 (3H, t, J=7.5Hz) 1.7-1.8 (7H, m) 2.76 (1H, m) 2.99 (2H, q, J=7.5Hz) 3.00 (3H, s) 6.75 (2H, d, J=8.7Hz) 7.24 (2H, d, J=8.7Hz)		FAB ⁺ 315 (MH ⁺) 314 (M ⁺)	C ₁₉ H ₂₂ N ₂ S 元素理論値 元素分析値

【0347】実施例54

5-(4-アセチルアミノフェニル)-4-シクロヘキシル-2-エチルチアゾール(式(I)); R=エチル、R₁=シクロヘキシル、R₂=4-アセチルアミノフェニルの合成

工程13) 上記実施例45と同様にして得られた実施例46の化合物(129mg)のピリジン(2ml)溶液に、氷冷中攪拌下、無水酢酸(138mg)を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒; クロロホルム: メタノール=98:2)で精製した。得られた固体をクロロホルム-ヘキサンで結晶化することにより表題化合物(95mg、収率64%)を得た。

【0348】実施例55

4-シクロペンチル-2-エチル-5-(4-トリフルオロアセチルアミノフェニル)チアゾール(式(I));

R=エチル、R₁=シクロペンチル、R₂=4-トリフルオロアセチルアミノフェニルの合成

工程13) 上記実施例45で得られた化合物(8.21g)のクロロホルム(100ml)溶液にトリエチルアミン(4.41ml)を加えた。この溶液に、氷冷中攪拌下、トリフルオロ酢酸無水物(4.46ml)を滴下し、30分間攪拌した。反応液を氷及び飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過、減圧濃縮を行なうことにより表題化合物(11.14g)を定量的に得た。

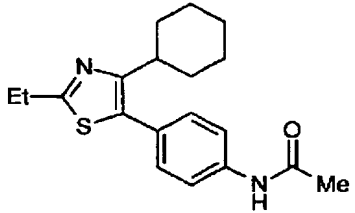
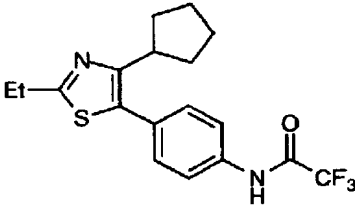
【0349】実施例56乃至65

実施例54又は実施例55と同様にして表29乃至表34の化合物を得た。

【0350】

【表29】

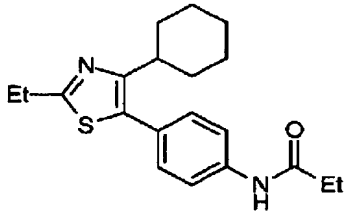
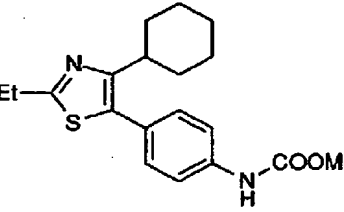
表29

実施例	化合物	融点	¹ H NMR (δ) ppm	IR cm ⁻¹	MS	元素分析
54		白色粉末	CDCl ₃ 300 MHz 1.2-1.3 (3H, m) 1.38 (3H, t, J=7.5Hz) 1.6-1.8 (7H, m) 2.21 (3H, s) 2.73 (1H, m) 3.01 (2H, q, J=7.5Hz) 7.22 (1H, br s) 7.32 (2H, d, J=7.8Hz) 7.54 (2H, d, J=7.8Hz)		FAB ⁺ 329 (MH ⁺)	C ₁₉ H ₂₁ N ₂ OS 元素理論値 元素分析値
55		白色粉末	CDCl ₃ 300 MHz 1.40 (3H, t, J=7.6Hz) 1.5-1.7 (2H, m) 1.8-2.0 (6H, m) 3.0-3.2 (3H, m) 7.41 (2H, d, J=8.5Hz) 7.63 (2H, d, J=8.5Hz) 8.02 (1H, s)		FAB ⁺ 369 (MH ⁺)	C ₁₈ H ₁₉ F ₃ N ₂ OS 元素理論値 元素分析値

【0351】

【表30】

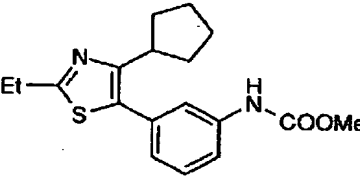
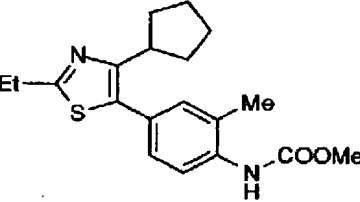
表30

実施例	化合物	融点	¹ H NMR (δ) ppm	IR cm ⁻¹	MS	元素分析
56		白色固体	CDCl ₃ 300 MHz 1.27 (3H, t, J=7.8Hz) 1.2-1.3 (3H, m) 1.38 (3H, t, J=7.8Hz) 1.7-1.8 (7H, m) 2.42 (2H, q, J=7.8Hz) 2.73 (1H, m) 3.01 (2H, q, J=7.8Hz) 7.12 (1H, br s) 7.31 (2H, d, J=7.8Hz) 7.56 (2H, d, J=7.8Hz)		FAB ⁺ 343 (MH ⁺)	C ₂₀ H ₂₂ N ₂ OS 元素理論値 元素分析値
57		アモルファス	CDCl ₃ 300 MHz 1.2-1.3 (3H, m) 1.38 (3H, t, J=7.5Hz) 1.7-1.8 (7H, m) 2.72 (1H, m) 3.01 (2H, t, J=7.5Hz) 3.80 (3H, s) 6.70 (1H, br s) 7.30 (2H, d, J=7Hz) 7.43 (2H, d, J=7Hz)		FAB ⁺ 345 (MH ⁺)	C ₁₉ H ₂₂ N ₂ O ₂ S 元素理論値 元素分析値

【0352】

【表31】

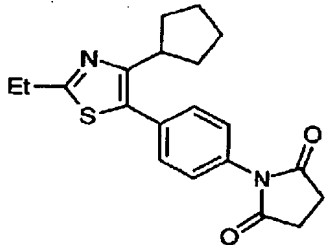
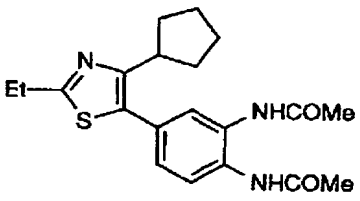
表 3 1

実施例	化合物	融点	¹ H NMR (δ) ppm	IR cm ⁻¹	MS	元素分析
58		114.5 - 115.0 °C 白色結晶	CDCl ₃ , 300 MHz 1.38 (3H, t, J = 7.8Hz) 1.63 (2H, m) 1.83-1.94 (6H, m) 3.00 (2H, q, J = 7.8Hz) 3.15 (1H, m) 3.79 (3H, s) 6.78 (1H, br) 7.07-7.10 (1H, m) 7.35 (2H, m) 7.44 (1H, br)		FAB ⁺ 331 (MH ⁺)	C ₁₈ H ₂₂ N ₂ O ₂ S 元素理論値 元素分析値
59		112.0 - 113.0 °C 淡黄色結晶	CDCl ₃ , 300 MHz 1.38 (3H, t, J = 7.5Hz) 1.61 (2H, m) 1.86 (6H, m) 2.28 (3H, s) 3.00 (2H, q, J = 7.5Hz) 3.12 (1H, m) 3.80 (3H, s) 6.43 (1H, br) 7.18 (1H, m) 7.23 (1H, m) 7.83 (1H, m)		FAB ⁺ 345(MH ⁺)	C ₁₉ H ₂₂ N ₂ O ₂ S 元素理論値 元素分析値

【0353】

【表32】

表 3 2

実施例	化合物	融点	¹ H NMR (δ) ppm	IR cm ⁻¹	MS	元素分析
60		137.0 - 139.5 °C 白色結晶	CDCl ₃ , 300 MHz 1.39 (3H, t, J = 7.5Hz) 1.62 (2H, m) 1.89 (6H, m) 2.94 (4H, s) 3.01 (2H, q, J = 7.5Hz) 3.16 (1H, m) 7.34 (2H, d, J = 8.5Hz) 7.49 (2H, d, J = 8.5Hz)	KBr 2943 1704 1193	FAB ⁺ 355 (MH ⁺)	C ₂₀ H ₂₂ N ₂ O ₂ S 元素理論値 元素分析値
61		90.0 - 93.0 °C 淡緑色固体	CDCl ₃ , 300 MHz 1.38 (3H, t, J=7.6Hz) 1.6-1.7 (2H, m) 1.8-1.9 (6H, m) 2.15 (3H, s) 2.16 (3H, s) 3.00 (2H, q, J=7.6Hz) 3.12 (1H, m) 7.21 (1H, dd, J=1.6, 8.3Hz) 7.34 (1H, s) 7.43 (1H, d, J=8.3Hz) 8.19 (1H, br s) 8.27 (1H, br s)	KBr 3245 2961 1665 1519 1415 1371 1309	FAB ⁺ 372 (MH ⁺)	C ₂₀ H ₂₂ N ₂ O ₂ S 元素理論値 元素分析値

【0354】

【表33】

表 3 3

実施例	化合物	融点	¹ H NMR (δ) ppm	IR cm ⁻¹	MS	元素分析
62		143.0 - 144.0 °C 淡黄色結晶	CDCl ₃ 300 MHz 1.38 (3H, t, J = 7.2Hz) 1.59 (2H, m) 1.86 (6H, m) 2.20 (3H, s) 3.00 (2H, q, J = 7.2Hz) 3.11 (1H, m) 7.33 (2H, d, J = 8.4Hz) 7.43 (1H, br) 7.54 (2H, d, J = 8.4Hz)	KBr 3290 2951 2866 1665 1593 1534 1316	FAB ⁺ 315 (MH ⁺)	C ₁₈ H ₂₂ N ₂ O ₃ S 元素理論値 元素分析値
63		125.5 - 127.0 °C 淡黄色結晶	CDCl ₃ 300 MHz 1.39 (3H, t, J = 7.8Hz) 1.44 (3H, t, J = 7.5Hz) 1.62 (2H, m) 1.88 (6H, m) 3.01 (2H, q, J = 7.8Hz) 3.12 (1H, m) 4.44 (2H, q, J = 7.5Hz) 7.40 (2H, d, J = 9.0Hz) 7.69 (2H, d, J = 9.0Hz) 8.95 (1H, br)	KBr 3334 2949 2870 1729 1709 1537 1294 1172	FAB ⁺ 373 (MH ⁺)	C ₂₀ H ₂₄ N ₂ O ₃ S 元素理論値 元素分析値

【0355】

【表 3 4】

表 3 4

実施例	化合物	融点	¹ H NMR (δ) ppm	IR cm ⁻¹	MS	元素分析
64		97.0 - 98.5 °C 褐色結晶	CDCl ₃ 300 MHz 1.39 (3H, t, J = 7.5Hz) 1.62 (2H, m) 1.88 (6H, m) 3.00 (2H, q, J = 7.5Hz) 3.12 (1H, m) 3.52 (3H, s) 4.04 (2H, s) 7.35 (2H, d, J = 8.7Hz) 7.61 (2H, d, J = 8.7Hz) 8.30 (1H, br)	KBr 3328 2961 1670 1530 1515 1121	FAB ⁺ 345 (MH ⁺)	C ₁₉ H ₂₄ N ₂ O ₃ S 元素理論値 C 66.25 % H 7.02 % N 8.13 % 元素分析値 C 66.45 % H 7.14 % N 8.17 %
65		145.5 - 146.0 °C 淡黄色結晶	CDCl ₃ 300 MHz 1.39 (3H, t, J = 7.5Hz) 1.64 (2H, m) 1.86 (6H, m) 3.01 (2H, q, J = 7.5Hz) 3.09 (1H, m) 3.32 (1H, br) 4.27 (1H, br) 7.36 (2H, d, J = 8.4Hz) 7.62 (2H, d, J = 8.4Hz) 8.45 (1H, br)	KBr 3327 3156 3011 2964 1671 1515 750	FAB ⁺ 331 (MH ⁺)	C ₁₉ H ₂₄ N ₂ O ₃ S 元素理論値 元素分析値

【0356】実施例66

4-シクロペンチル-2-エチル-5-[4-(1,3-ジメチルウレイド)フェニル]チアゾール(式(1)); R=エチル、R₁=シクロペンチル、R₂=4-(1,3-ジメチルウレイド)フェニルの合成工程14)上記実施例52と同様にして得られた4-シクロペンチル-2-エチル-5-(4-メチルアミノフ

エニル)チアゾール(308mg)及びトリエチルアミン(0.29ml)のテトラヒドロフラン(5ml)溶液に、氷冷中攪拌下、トリホスゲン(104mg)を加え、30分間攪拌した。その後、40%メチルアミン水溶液(2ml)を加え、室温で15分間攪拌した。溶液を減圧濃縮した後、水を加え、析出した固体を濾取した。得られた残渣をジイソプロピルエーテルで再結晶す

ることにより表題化合物(168mg、収率47%)を得た。

【0357】実施例67乃至72

実施例66と同様にして表35乃至表38の化合物を得

た。

【0358】

【表35】

表 3 5

実施例	化合物	融点	¹ H NMR (δ) ppm	IR cm ⁻¹	MS	元素分析
66		102.0 - 104.5 °C 白色結晶	CDCl ₃ , 400 MHz 1.42 (3H, t, J = 7.5Hz) 1.62 (2H, m) 1.89 (6H, m) 2.78 (3H, d, J = 4.6Hz) 3.01 (2H, q, J = 7.5Hz) 3.14 (1H, m) 3.30 (3H, s) 4.36 (1H, m) 7.27 (2H, d, J = 8.2Hz) 7.41 (2H, d, J = 8.2Hz)	KBr 3337 2956 2868 1637 1552 1506 1354 838	FAB ⁺ 344 (MH ⁺)	C ₁₉ H ₂₃ N ₃ OS 元素理論値 元素分析値
67		172.5 - 174.0 °C 白色結晶	DMSO-d ₆ , 300 MHz 1.29 (3H, t, J = 7.5Hz) 1.57 (2H, m) 1.78-1.85 (6H, m) 2.93 (2H, q, J = 7.5Hz) 3.09 (1H, m) 5.89 (2H, br) 7.24 (2H, d, J = 8.4Hz) 7.47 (2H, d, J = 8.4Hz) 8.66 (1H, br)	KBr 3300 2956 1671 1534	FAB ⁺ 316 (MH ⁺)	C ₁₇ H ₂₁ N ₃ OS 元素理論値 元素分析値

【0359】

【表36】

表 3 6

実施例	化合物	融点	¹ H NMR (δ) ppm	IR cm ⁻¹	MS	元素分析
68		201.5 - 202.5 °C 白色結晶	DMSO-d ₆ , 300 MHz 1.29 (3H, t, J = 7.5Hz) 1.57 (2H, m) 1.77-1.88 (6H, m) 2.65 (3H, d, J = 4.5Hz) 2.93 (2H, q, J = 7.5Hz) 3.09 (1H, m) 6.04 (1H, m) 7.23 (2H, d, J = 8.7Hz) 7.47 (2H, d, J = 8.7Hz) 8.64 (1H, br)	KBr 3362 3314 2960 1651 1590	FAB ⁺ 330 (MH ⁺)	C ₁₈ H ₂₂ N ₃ OS 元素理論値 元素分析値
69		189.5 - 190.5 °C 白色結晶	DMSO-d ₆ , 300 MHz 1.29 (3H, t, J = 7.5Hz) 1.57 (2H, m) 1.77-1.86 (6H, m) 2.93 (2H, q, J = 7.5Hz) 2.94 (6H, s) 3.10 (1H, m) 7.24 (2H, d, J = 8.7Hz) 7.54 (2H, d, J = 8.7Hz) 8.41 (1H, br)	KBr 3275 2959 1644 1518	FAB ⁺ 344 (MH ⁺)	C ₁₉ H ₂₃ N ₃ OS 元素理論値 元素分析値

【0360】

【表37】

表37

実施例	化合物	融点	¹ H NMR (δ) ppm	IR cm ⁻¹	MS	元素分析
70		172.0 - 175.0 °C 白色結晶	DMSO-d ₆ 300 MHz 1.29 (3H, t, J = 7.8Hz) 1.57 (2H, m) 1.77-1.85 (6H, m) 2.22 (3H, s) 2.93 (2H, q, J = 7.8Hz) 3.10 (1H, m) 6.09 (2H, br) 7.12 (1H, d, J = 7.8Hz) 7.13 (1H, br) 7.78 (1H, s) 7.92 (1H, d, J = 7.8Hz)	KBr 3425 3302 2962 1661 1525 1350	FAB ⁺ 330 (MH ⁺)	C ₂₁ H ₂₃ N ₃ O 元素理論値 元素分析値
71		181.0 - 183.0 °C 白色結晶	DMSO-d ₆ 300 MHz 1.29 (3H, t, J = 7.2Hz) 1.57 (2H, m) 1.77-1.85 (6H, m) 2.20 (3H, s) 2.66 (3H, d, J = 4.5Hz) 2.93 (2H, q, J = 7.2Hz) 3.10 (1H, m) 6.46 (1H, m) 7.11 (1H, d, J = 8.1Hz) 7.13 (1H, s) 7.73 (1H, br) 7.90 (1H, d, J = 8.1Hz)	KBr 3325 2964 1639 1583	FAB ⁺ 344 (MH ⁺)	C ₂₁ H ₂₃ N ₃ O 元素理論値 元素分析値

【0361】

【表38】

表38

実施例	化合物	融点	¹ H NMR (δ) ppm	IR cm ⁻¹	MS	元素分析
72		76.5 - 78.5 °C 黄色結晶	DMSO-d ₆ 300 MHz 1.29 (3H, t, J = 7.5Hz) 1.57 (2H, m) 1.78 (6H, m) 2.93 (2H, q, J = 7.5Hz) 3.14 (1H, m) 3.32 (1H, br) 5.80 (3H, br) 6.90 (2H, d, J = 8.1Hz) 7.21 (2H, d, J = 8.1Hz)	KBr 3325 2954 2866 1625 1591	FAB ⁺ 315 (MH ⁺)	C ₂₁ H ₂₃ N ₃ S 元素理論値 元素分析値

【0362】実施例73

4-シクロペンチル-2-エチル-5-[4-(2-オキソイミダゾリジン-1-イル)フェニル]チアゾール (式(1); R=エチル, R₁=シクロペンチル, R₂=4-(2-オキソイミダゾリジン-1-イル)フェニル)

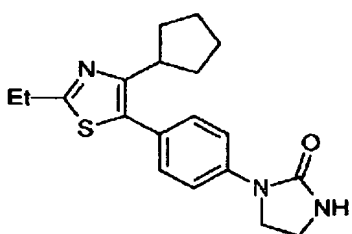
工程15) 上記実施例45で得られた化合物(200mg)のトルエン(3ml)溶液に2-クロロエチルイソシアネート(100mg)を加え、30分間加熱還流し

た。室温まで冷却した後、析出した固体を濾取した。この固体に水酸化カリウム(0.10g)の水(1ml)-エタノール(6ml)溶液を加え、30分間100℃で加熱した。室温に冷却した後、得られた固体を濾取し、ヘキサン-酢酸エチルで再結晶することにより表題化合物(120mg、収率48%)を得た。

【0363】

【表39】

表 3 9

実施例	化合物	融点	¹ H NMR (δ) ppm	IR cm ⁻¹	MS	元素分析
73		191.0 - 192.0 °C 無色針状晶	CDCl ₃ 300 MHz 1.39(3H,t,J=7.6Hz) 1.5-1.7(2H,m) 1.75-1.95(6H,m) 3.01(2H,q,J=7.6Hz) 3.13(1H,m) 3.59(1H,d,J=7.4Hz) 3.62(1H,d,J=8.5Hz) 3.96(1H,d,J=8.5Hz) 3.99(1H,d,J=7.4Hz) 5.01(1H,s) 7.36(2H,dd,J=1.8,6.8Hz) 7.58(2H,dd,J=1.8,6.8Hz)	KBr 2360 2341 1721 1477 1409 1261	FAB ⁺ 342 (MH ⁺)	C ₂₀ H ₂₃ N ₃ OS 元素理論値 C 66.83 % H 6.79 % N 12.31 % 元素分析値 C 66.83 % H 6.80 % N 12.31 %

【0364】実施例74

4-シクロペンチル-2-エチル-5-[4-(3-メチル-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)フェニル]チアゾール(式(I); R=エチル, R₁=シクロペンチル, R₂=4-(3-メチル-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)フェニル)

工程16)上記実施例73で得られた化合物(260mg)のジメチルホルムアミド(2ml)溶液を、氷冷中攪拌下、60%水素化ナトリウム(30mg)のテトラヒドロフラン(2ml)懸濁液に加え、30分間攪拌した。その後、ヨウ化メチル(0.1ml)を加え、室温

で3時間攪拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、水及び飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥した後、濾過、減圧濃縮を行なった。得られた固体をエタノールで再結晶することにより表題化合物(185mg、収率69%)を得た。

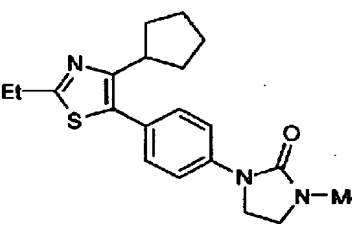
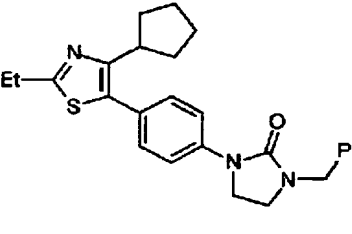
【0365】実施例75乃至77

実施例74と同様にして表40乃至表41の化合物を得た。

【0366】

【表40】

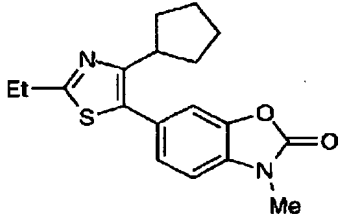
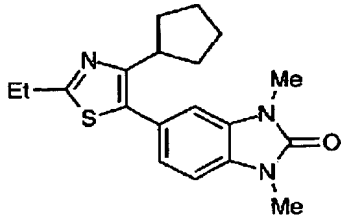
表 4 0

実施例	化合物	融点	¹ H NMR (δ) ppm	IR cm ⁻¹	MS	元素分析
74		161.5 - 162.5 °C 無色鱗片状結晶	CDCl ₃ 300 MHz 1.38(3H,t,J=7.5Hz) 1.5-1.7(2H,m) 1.8-2.0(6H,m) 2.92(3H,s) 3.00(2H,q,J=7.5Hz) 3.13(1H,m) 3.48(1H,d,J=7.5Hz) 3.51(1H,d,J=6.0Hz) 3.82(1H,d,J=6.0Hz) 3.85(1H,d,J=7.5Hz) 7.34(2H,dd,J=2.1,6.9Hz) 7.59(2H,dd,J=2.1,6.9Hz)	KBr 2945 1698 1275	FAB ⁺ 356 (MH ⁺)	C ₂₀ H ₂₃ N ₃ OS 元素理論値 元素分析値
75		134.0 - 136.0 °C 無色結晶	CDCl ₃ 300 MHz 1.39(3H,t,J=7.6Hz) 1.5-1.6(2H,m) 1.7-1.9(6H,m) 3.01(2H,q,J=7.6Hz) 3.13(1H,m) 3.37(1H,d,J=7.7Hz) 3.40(1H,d,J=6.0Hz) 3.81(1H,d,J=6.0Hz) 3.84(1H,d,J=7.7Hz) 4.50(2H,s) 7.2-7.4(7H,m) 7.6(2H,m)	KBr 2954 1707 1426 1258	FAB ⁺ 432 (MH ⁺)	C ₂₆ H ₂₉ N ₃ OS 元素理論値 元素分析値

【0367】

【表41】

表 4 1

実施例	化合物	融点	¹ H NMR (δ) ppm	IR cm ⁻¹	MS	元素分析
76		166.0 - 167.0 °C 白色結晶	CDCl ₃ , 300 MHz 1.39 (3H, t, J = 7.2Hz) 1.59 (2H, m) 1.88 (6H, m) 3.00 (2H, q, J = 7.2Hz) 3.05 (1H, m) 3.44 (3H, s) 6.99 (1H, d, J = 8.7Hz) 7.23 (2H, m)	KBr 2944 2864 1771 1507 1360 1275	FAB ⁺ 329 (MH ⁺)	C ₁₈ H ₂₀ N ₂ O ₂ S 元素理論値 元素分析値
77		140.5 - 141.5 °C 白色結晶	DMSO-d ₆ , 300 MHz 1.31 (3H, t, J = 7.5Hz) 1.56 (2H, m) 1.82 (6H, m) 2.80 (2H, q, J = 7.5Hz) 3.11 (1H, m) 3.34 (3H, s) 3.35 (3H, s) 7.07 (1H, dd, J = 8.1, 1.2Hz) 7.12 (1H, d, J = 1.2Hz) 7.20 (1H, d, J = 8.1Hz)	KBr 2957 2866 1715 1702 1508	FAB ⁺ 342 (MH ⁺)	C ₁₉ H ₂₂ N ₂ OS 元素理論値 元素分析値

【0368】実施例78

4-シクロペンチル-2-エチル-5-(4-メチルアミノフェニル)チアゾール(式(I); R=エチル、R₁=シクロペンチル、R₂=4-メチルアミノフェニル)の合成

工程16) 4-シクロペンチル-2-エチル-5-[4-(N-メチル-N-トリフルオロアセチルアミノ)フェニル]チアゾール(式(I₈); R=エチル、R₁=シクロペンチル、R₇=トリフルオロメチル、R₁₁=メチル、A₁及びA₂=水素原子)

水素化ナトリウム(1.61g)のテトラヒドロフラン(25ml)-ジメチルホルムアミド(25ml)懸濁液に氷冷中撹拌下、上記実施例55で得られた化合物(10.59g)のテトラヒドロフラン(25ml)-ジメチルホルムアミド(25ml)の混合溶液を加え、30分間撹拌した後、更にヨウ化メチル(2.51ml)

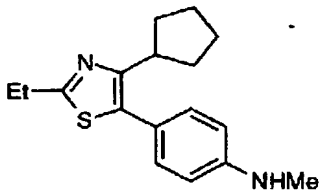
1)を加え、室温で3時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄した。その後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過、減圧濃縮した。得られた残渣は精製せずにそのまま次工程に用いた。

【0369】工程17) 上記工程16)で得られた残渣をメタノール(100ml)-テトラヒドロフラン(100ml)混合溶液に溶解し、更に4N水酸化ナトリウム水溶液(20ml)を加え、室温で1時間撹拌した。その後、反応液を減圧濃縮し、得られた残渣にクロロホルムを加え、水、飽和食塩水で洗浄した。これを無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過、減圧濃縮を行った。得られた残渣をエタノールで再結晶することにより表題化合物(4.30g、収率53%)を得た。

【0370】

【表42】

表 4 2

実施例	化合物	融点	¹ H NMR (δ) ppm	IR cm ⁻¹	MS	元素分析
78		129.0 - 130.0 °C 黄色結晶	CDCl ₃ , 300 MHz 1.37 (3H, t, J = 7.5Hz) 1.59 (2H, m) 1.86 (6H, m) 2.87 (3H, s) 2.99 (2H, q, J = 7.5Hz) 3.12 (1H, m) 3.80 (1H, br) 6.63 (2H, d, J = 8.4Hz) 7.21 (2H, d, J = 8.4Hz)	KBr 3287 2938 2860 1613 1527 1184 822	FAB ⁺ 287 (MH ⁺)	C ₁₇ H ₂₂ N ₂ S 元素理論値 元素分析値

【0371】実施例79

5-(3-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)-4-シ

クロペンチル-2-エチルチアゾール(式(I); R=エチル、R₁=シクロペンチル、R₂=3-クロロ-4-

ヒドロキシフェニル)

工程18) 上記実施例1と同様にして得られた実施例18の化合物(4.07g)のエタノール(30ml)溶液に、水酸化ナトリウム(0.60g)の水(10ml)溶液を加え、室温で1時間攪拌した。溶液を減圧濃縮した後、2N塩酸を加え、酸性にし、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル溶液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。その後、濾過、減圧濃縮し、残

渣をエタノールで結晶化することにより表題化合物(3.46g、収率97%)を得た。

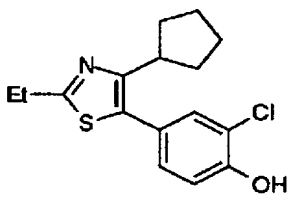
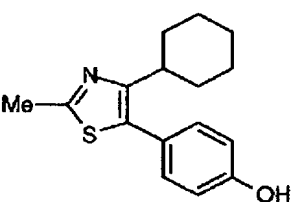
【0372】実施例80乃至87

実施例79と同様にして表43乃至表47の化合物を得た。

【0373】

【表43】

表 4 3

実施例	化合物	融点	¹ H NMR (δ) ppm	IR cm ⁻¹	MS	元素分析
79		184.0 - 185.0 °C 無色鱗片状結晶	DMSO-d ₆ , 300 MHz 1.27(3H, t, J=7.5Hz) 1.5-1.9(8H, m) 2.9-3.1(3H, m) 7.03(1H, d, J=8.4Hz) 7.16(1H, dd, J=2.0, 8.4Hz) 7.29(1H, d, J=2.0Hz) 10.46(1H, s)	Neat 2946 1295	FAB ⁺ 308 310 (MH ⁺)	C ₁₆ H ₁₈ ClNOS 元素理論値 C 62.43 % H 5.89 % N 4.55 % 元素分析値 C 62.45 % H 5.92 % N 4.52 %
80		216.0 - 217.0 °C 白色粉末	CDCl ₃ , 300 MHz 1.2-1.3 (3H, m) 1.7-1.8 (7H, m) 2.68 (3H, s) 2.7 (1H, m) 6.88 (2H, d, J=8.8 Hz) 7.22 (2H, d, J=8.8 Hz)		FAB ⁺ 274 (MH ⁺) 273 (M ⁺)	C ₁₆ H ₁₈ NOS 元素理論値 元素分析値

【0374】

【表44】

表 4 4

実施例	化合物	融点	¹ H NMR (δ) ppm	IR cm ⁻¹	MS	元素分析
81			CDCl ₃ 300 MHz 1.38 (3H, t, J=7.5 Hz) 1.5-1.7 (2H, m) 1.8-2.0 (6H, m) 3.01 (2H, q, J=7.5 Hz) 3.17 (1H, m) 5.63 (1H, bs) 6.8-6.9 (2H, m) 6.96 (1H, dd, J=1.2, 7.7 Hz) 7.26 (1H, dd, J=7.7, 7.7 Hz)		FAB ⁺ 274 (MH ⁺)	C ₁₆ H ₁₉ NOS 元素理論値 元素分析値
82		白色粉末	CDCl ₃ 300 MHz 1.27 (3H, t, J=7.5 Hz) 1.55 (2H, m) 1.7-1.8 (6H, m) 2.91 (2H, q, J=7.5 Hz) 3.05 (1H, m) 6.82 (2H, d, J=8.4 Hz) 7.17 (2H, d, J=8.4 Hz) 9.65 (1H, s)		FAB ⁺ 274 (MH ⁺)	C ₁₆ H ₁₉ NOS 元素理論値 元素分析値

【0375】

【表45】

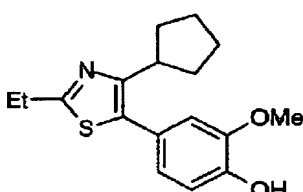
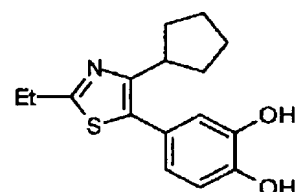
表 4 5

実施例	化合物	融点	¹ H NMR (δ) ppm	IR cm ⁻¹	MS	元素分析
83		白色粉末	CDCl ₃ 300 MHz 1.41 (3H, t, J=7.5 Hz) 1.5-1.6 (2H, m) 1.8-1.9 (6H, m) 2.87 (1H, m) 3.04 (2H, q, J=7.5 Hz) 5.23 (1H, s) 6.95-7.00 (2H, m) 7.20 (1H, dd, J=1.5, 7.5 Hz) 7.30 (1H, t, J=9 Hz)		FAB ⁺ 274 (MH ⁺)	C ₁₆ H ₁₉ NOS 元素理論値 元素分析値
84		白色固体	CDCl ₃ 300 MHz 1.38 (3H, t, J=7.5 Hz) 1.6 (2H, m) 1.8-1.9 (6H, m) 3.00 (2H, q, J=7.5 Hz) 3.0 (1H, m) 7.20 (1H, d, J=8.7 Hz) 7.58 (1H, dd, J=2, 8.7 Hz) 8.11 (1H, d, J=2 Hz) 10.58 (1H, s)		FAB ⁺ 319 (MH ⁺)	C ₁₆ H ₁₉ N ₂ O ₃ S 元素理論値 元素分析値

【0376】

【表46】

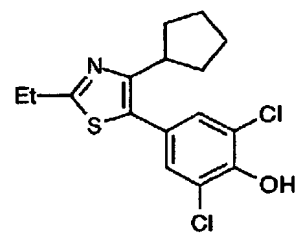
表 4 6

実施例	化合物	融点	¹ H NMR (δ) ppm	IR cm ⁻¹	MS	元素分析
85		アモルファス	CDCl ₃ 300 MHz 1.38 (3H, t, J=7.5Hz) 1.6 (2H, m) 1.8-1.9 (6H, m) 3.00 (2H, q, J=7.5Hz) 3.13 (1H, m) 3.91 (3H, s) 5.76 (1H, s) 6.87-6.96 (3H, m)		FAB ⁺ 304 (MH ⁺)	C ₁₇ H ₁₉ NO ₂ S 元素理論値 元素分析値
86		白色固体	CD ₃ OD 300 MHz 1.36 (3H, t, J=7.5Hz) 1.6 (2H, m) 1.8-1.9 (6H, m) 2.28 (2H, s) 2.97 (2H, t, J=7.5Hz) 3.18 (1H, m) 6.68 (1H, m) 6.79 (2H, m)		FAB ⁺ 290 (MH ⁺)	C ₁₆ H ₁₉ NO ₂ S 元素理論値 元素分析値

【0377】

【表47】

表 4 7

実施例	化合物	融点	¹ H NMR (δ) ppm	IR cm ⁻¹	MS	元素分析
87		150.0 - 151.5 °C 白色結晶	CDCl ₃ 300 MHz 1.38 (3H, t, J = 7.5Hz) 1.62 (2H, m) 1.88 (6H, m) 2.97 (2H, q, J = 7.5Hz) 3.04 (1H, m) 5.99 (1H, s) 7.28 (2H, s)	KBr 2949 2866 1544 1488 1167 805	FAB ⁺ 342 344 (MH ⁺)	C ₁₆ H ₁₇ Cl ₂ NOS 元素理論値 元素分析値

【0378】実施例88

4-シクロペンチル-5-(4-エトキシフェニル)-2-エチルチアゾール(式(I); R=エチル、R₁=シクロペンチル、R₂=4-エトキシフェニル)の合成工程19)上記実施例79と同様にして得られた実施例82の化合物(137mg)及び炭酸カリウム(104mg)のアセトン(5ml)懸濁液に、ヨウ化エチル(234mg)を加え、8時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮した後、酢酸エチル-水で抽出した。有機層を希塩酸及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで

乾燥後、濾過、減圧濃縮を行なった。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン:酢酸エチル=45:5)で精製することにより油状物の表題化合物(126mg、収率84%)を得た。

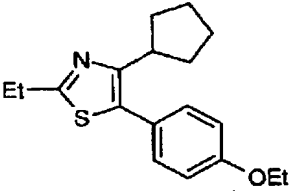
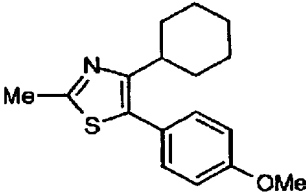
【0379】実施例89乃至95

実施例88と同様にして表48乃至表51の化合物を得た。

【0380】

【表48】

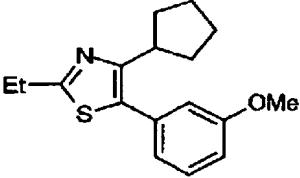
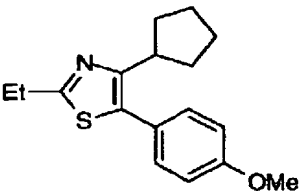
表 4 8

実施例	化合物	融点	¹ H NMR (δ) ppm	IR cm ⁻¹	MS	元素分析
88		黄色油状	CDCl ₃ , 300 MHz 1.38 (3H, t, J=7.8Hz) 1.43 (3H, t, J=6.9Hz) 1.6 (2H, m) 1.8-1.9 (6H, m) 3.00 (2H, q, J=7.8Hz) 3.10 (1H, m) 4.06 (2H, q, J=6.9Hz) 6.92 (2H, d, J=8.7Hz) 7.29 (2H, d, J=8.7Hz)		FAB ⁺ 302 (MH ⁺)	C ₁₈ H ₂₃ NOS 元素理論値 元素分析値
89		94.0 - 95.0 °C 白色固体	CDCl ₃ , 300 MHz 1.2-1.3 (3H, m) 1.7-1.8 (7H, m) 2.68 (3H, s) 2.7 (1H, m) 3.85 (3H, s) 6.94 (2H, d, J=9Hz) 7.28 (2H, d, J=9Hz)		FAB ⁺ 288 (MH ⁺)	C ₁₇ H ₂₁ NOS 元素理論値 元素分析値

【0381】

【表49】

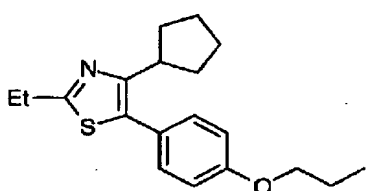
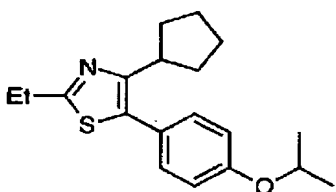
表 4 9

実施例	化合物	融点	¹ H NMR (δ) ppm	IR cm ⁻¹	MS	元素分析
90		油状物	CDCl ₃ , 300 MHz 1.44 (3H, t, J=7.6 Hz) 1.5-1.7 (2H, m) 1.8-2.0 (6H, m) 3.06 (2H, q, J=7.6 Hz) 3.22 (1H, m) 3.88 (3H, s) 6.9-7.0 (3H, m) 7.36 (1H, dd, J=7.9, 7.9 Hz)		FAB ⁺ 288 (MH ⁺)	C ₁₇ H ₂₁ NOS 元素理論値 元素分析値
91		油状物	CDCl ₃ , 300 MHz 1.38 (3H, t, J=7.5Hz) 1.6 (2H, m) 1.8-1.9 (6H, m) 2.99 (2H, q, J=7.5Hz) 3.11 (1H, m) 3.84 (3H, s) 6.93 (2H, d, J=7Hz) 7.30 (2H, d, J=7Hz)		FAB ⁺ 288 (MH ⁺) 287 (M ⁺)	C ₁₇ H ₂₁ NOS 元素理論値 元素分析値

【0382】

【表50】

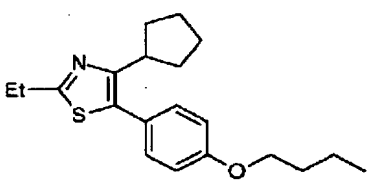
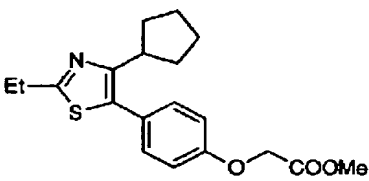
表 5 0

実施例	化合物	融点	¹ H NMR (δ) ppm	IR cm ⁻¹	MS	元素分析
92		油状物	CDCl ₃ , 300 MHz 1.05 (3H, t, J=7.5Hz) 1.38 (3H, t, J=7.5Hz) 1.6 (2H, m) 1.8-1.9 (8H, m) 3.00 (2H, q, J=7.5Hz) 3.10 (1H, m) 3.95 (2H, t, J=6.6Hz) 6.92 (2H, d, J=9Hz) 7.29 (2H, d, J=9Hz)		FAB ⁺ 316 (MH ⁺) 315 (M ⁺)	C ₁₉ H ₂₃ NOS 元素理論値 元素分析値
93		油状物	CDCl ₃ , 300 MHz 1.36 (6H, t, J=6.0Hz) 1.37 (3H, t, J=7.5Hz) 1.6 (2H, m) 1.8-1.9 (6H, m) 2.99 (2H, q, J=7.5Hz) 3.11 (1H, m) 4.57 (1H, q, J=6.0Hz) 6.90 (2H, d, J=9Hz) 7.28 (2H, d, J=9Hz)		FAB ⁺ 316 (MH ⁺) 315 (MH ⁺)	C ₁₉ H ₂₃ NOS 元素理論値 元素分析値

【0383】

【表51】

表 5 1

実施例	化合物	融点	¹ H NMR (δ) ppm	IR cm ⁻¹	MS	元素分析
94		油状物	CDCl ₃ , 300 MHz 0.99 (3H, t, J=7.5Hz) 1.38 (3H, t, J=7.5Hz) 1.5-1.66 (4H, m) 1.7-1.9 (8H, m) 2.99 (2H, q, J=7.5Hz) 3.08 (1H, m) 3.99 (2H, t, J=6.5Hz) 6.92 (2H, d, J=6.6Hz) 7.28 (2H, d, J=6.6Hz)		FAB ⁺ 330 (MH ⁺) 329 (M ⁺)	C ₂₀ H ₂₅ NOS 元素理論値 元素分析値
95		無色油状物	CDCl ₃ , 400 MHz 1.38 (3H, t, J=7.6Hz) 1.5-1.6 (2H, m) 1.8-1.9 (6H, m) 2.99 (2H, q, J=7.6Hz) 3.09 (1H, m) 3.83 (3H, s) 4.67 (2H, s) 6.94 (2H, dd, J=1.9, 6.8Hz) 7.31 (2H, dd, J=1.9, 6.8Hz)		FAB ⁺ 346 (MH ⁺)	C ₁₉ H ₂₃ NO ₂ S 元素理論値 元素分析値

【0384】実施例96

5-(4-カルバモイルメトキシフェニル)-4-シクロペンチル-2-エチルチアゾール(式(I); R=エチル, R₁=シクロペンチル, R₂=4-カルバモイルメトキシフェニル)の合成

工程20) 上記実施例88と同様にして得られた実施例95の化合物(2.35g)のエタノール(10ml)

溶液に、室温中攪拌下、28%アンモニア水(10ml)を加え、一晚攪拌した。水を加え、析出した固体を濾取することにより白色固体の表題化合物(2.08g、収率86%)を得た。

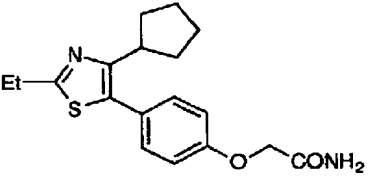
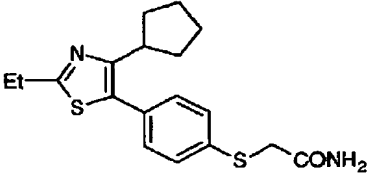
【0385】実施例97乃至107

実施例96と同様にして表52乃至表57の化合物を得た。

【0386】

【表52】

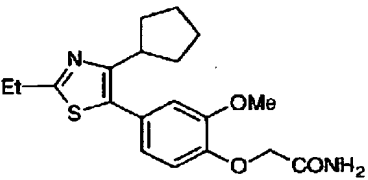
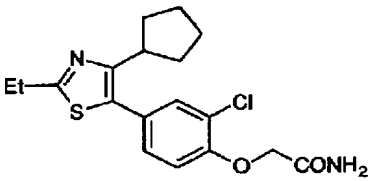
表52

実施例	化合物	融点	¹ H NMR (δ) ppm	IR cm ⁻¹	MS	元素分析
96		171.0 - 173.0 °C 白色結晶	DMSO-d ₆ 300 MHz 1.29 (3H, t, d=7.8Hz) 1.5-1.6 (2H, m) 1.8-1.9 (6H, m) 2.94 (2H, q, J=7.8Hz) 3.06 (1H, m) 4.47 (2H, s) 7.02 (2H, d, J=8.4Hz) 7.32 (2H, d, J=8.4Hz) 7.39 (1H, s) 7.54 (1H, s)	KBr 3445 3152 2958 1677 1234	FAB ⁺ 331 (MH ⁺)	C ₁₈ H ₂₂ N ₂ O ₂ S 元素理論値 C 65.43 % H 6.71 % N 8.48 % 元素分析値 C 65.48 % H 6.81 % N 8.35 %
97		172.0 - 173.0 °C 白色結晶	DMSO-d ₆ 300 MHz 1.30 (3H, t, J=7.2Hz) 1.6 (2H, m) 1.7-1.9 (6H, m) 2.95 (2H, q, J=7.2Hz) 3.08 (1H, m) 3.66 (2H, s) 7.17 (1H, br s) 7.32 (2H, d, J=8Hz) 7.40 (2H, d, J=8Hz) 7.57 (3H, br s)		FAB ⁺ 347 (MH ⁺)	C ₁₈ H ₂₂ N ₂ O ₂ S 元素理論値 元素分析値

【0387】

【表53】

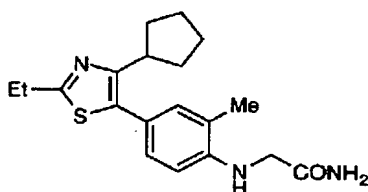
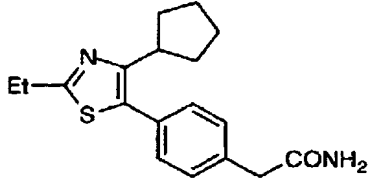
表53

実施例	化合物	融点	¹ H NMR (δ) ppm	IR cm ⁻¹	MS	元素分析
98		白色固体	DMSO-d ₆ 300 MHz 1.28 (3H, t, J=7.5Hz) 1.5-1.6 (2H, m) 1.7-1.9 (6H, m) 2.93 (2H, t, J=7.5Hz) 3.10 (1H, m) 3.80 (3H, s) 4.46 (2H, s) 6.87-6.96 (3H, m) 7.33 (1H, br s) 7.38 (1H, br s)		FAB ⁺ 361 (MH ⁺)	C ₁₉ H ₂₄ N ₂ O ₃ S 元素理論値 元素分析値
99		アモルファス	DMSO-d ₆ 300 MHz 1.28 (3H, t, J=7.5Hz) 1.5-1.6 (2H, m) 1.7-1.9 (6H, m) 2.94 (2H, t, J=7.5Hz) 3.03 (1H, m) 4.61 (2H, s) 7.07 (1H, d, J=8.7Hz) 7.30 (1H, dd, J=2.1, 8.7Hz) 7.39-7.43 (3H, m)		FAB ⁺ 367 365 (MH ⁺)	C ₁₈ H ₂₀ ClN ₂ O ₂ S 元素理論値 元素分析値

【0388】

【表54】

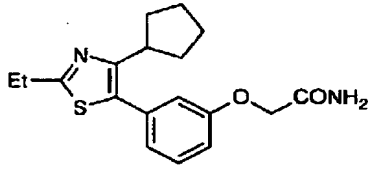
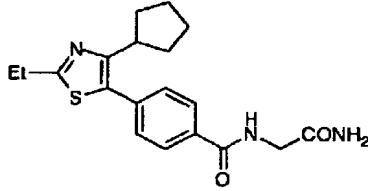
表 5 4

実施例	化合物	融点	¹ H NMR (δ) ppm	IR cm ⁻¹	MS	元素分析
100		黄色固体	CDCl ₃ , 300 MHz 1.37 (3H, t, J = 7.5Hz) 1.59 (2H, m) 1.62-1.91 (6H, m) 2.25 (3H, s) 2.99 (2H, q, J = 7.5Hz) 3.11 (1H, m) 3.90 (2H, s) 4.31 (1H, br) 5.62 (1H, br) 6.45 (1H, br) 6.56 (1H, d, J = 8.7Hz) 7.13 (1H, m) 7.17 (1H, m)		FAB ⁺ 344 (MH ⁺)	C ₁₉ H ₂₂ N ₂ OS 元素理論値 元素分析値
101		白色固体	CDCl ₃ , 300 MHz 1.39 (3H, t, J=7.5Hz) 1.6 (2H, m) 1.8-1.9 (6H, m) 3.01 (2H, t, J=7.5Hz) 3.12 (1H, m) 3.61 (2H, s) 5.53 (1H, br s) 5.87 (1H, br s) 7.32 (2H, d, J=7.8Hz) 7.37 (2H, d, J=7.8Hz)		FAB ⁺ 315 (MH ⁺)	C ₁₈ H ₂₂ N ₂ OS 元素理論値 元素分析値

【0389】

【表55】

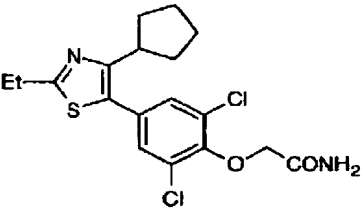
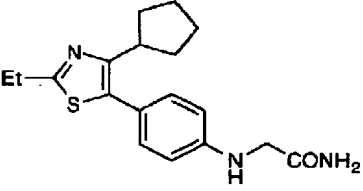
表 5 5

実施例	化合物	融点	¹ H NMR (δ) ppm	IR cm ⁻¹	MS	元素分析
102		白色固体	CDCl ₃ , 300 MHz 1.39 (3H, t, J=7.5Hz) 1.6 (2H, m) 1.8-1.9 (6H, m) 3.01 (2H, t, J=7.5Hz) 3.13 (1H, m) 4.53 (2H, s) 5.70 (1H, br s) 6.55 (1H, br s) 6.90 (1H, dd, J=2, 8Hz) 6.95 (1H, dd, J=1, 2Hz) 7.06 (1H, dd, J=1, 8Hz) 7.35 (1H, t, J=8Hz)		FAB ⁺ 331 (MH ⁺)	C ₁₉ H ₂₂ N ₂ O ₂ S 元素理論値 元素分析値
103		158.0 - 161.0 °C 白色粉末	CDCl ₃ , 300 MHz 1.39 (3H, t, J=7.6Hz) 1.5-1.7 (2H, m) 1.8-2.0 (6H, m) 3.02 (2H, q, J=7.6Hz) 3.12 (1H, m) 4.22 (2H, d, J=4.9Hz) 5.69 (1H, bs) 6.47 (1H, bs) 7.25 (1H, t, J=4.9Hz) 7.46 (2H, dd, J=1.7, 8.4Hz) 7.87 (2H, dd, J=1.7, 8.4Hz)		FAB ⁺ 358 (MH ⁺)	C ₁₉ H ₂₂ N ₂ O ₂ S 元素理論値 元素分析値

【0390】

【表56】

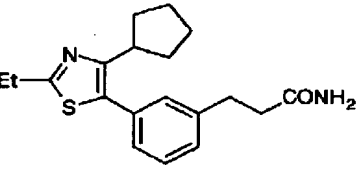
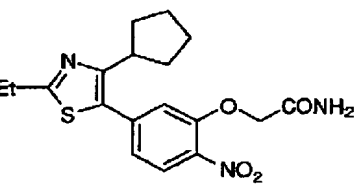
表 56

実施例	化合物	融点	¹ H NMR (δ) ppm	IR cm ⁻¹	MS	元素分析
104		130.5 - 132.0 °C 白色結晶	CDCl ₃ , 300 MHz 1.39 (3H, t, J = 7.5Hz) 1.64 (2H, m) 1.89 (6H, m) 3.00 (2H, q, J = 7.5Hz) 3.06 (1H, m) 4.58 (2H, s) 5.80 (1H, br) 6.94 (1H, br) 7.33 (2H, s)	KBr 3374 3186 2948 1668 806	FAB ⁺ 399 401 (MH ⁺)	C ₂₃ H ₂₃ Cl ₂ N ₂ O ₂ S 元素理論値 元素分析値
105		158.5 - 160.0 °C 黄色結晶	DMSO-d ₆ , 300 MHz 1.28 (3H, t, J = 7.5Hz) 1.56 (2H, m) 1.76 (6H, m) 2.91 (2H, q, J = 7.5Hz) 3.07 (1H, m) 3.62 (2H, d, J = 6.0Hz) 6.13 (1H, t, J = 6.0Hz) 6.59 (2H, d, J = 8.4Hz) 7.10 (1H, br) 7.11 (2H, d, J = 8.4Hz) 7.35 (1H, br)	KBr 3365 3189 2962 1676 1609 1509 1392	FAB ⁺ 330 (MH ⁺)	C ₂₁ H ₂₃ N ₂ O ₂ S 元素理論値 元素分析値

【0391】

【表57】

表 57

実施例	化合物	融点	¹ H NMR (δ) ppm	IR cm ⁻¹	MS	元素分析
106		93.0 - 94.0 °C 白色結晶	CDCl ₃ , 300 MHz 1.39 (3H, t, J = 7.5Hz) 1.62 (2H, m) 1.88 (6H, m) 2.56 (2H, t, J = 7.2Hz) 2.97-3.04 (4H, m) 3.12 (1H, m) 5.35 (2H, br) 7.18-7.36 (4H, m)	KBr 3422 2960 1653 1451 707	FAB ⁺ 329 (MH ⁺)	C ₂₁ H ₂₃ N ₂ O ₂ S 元素理論値 元素分析値
107		157.0 - 158.0 °C 黄色針状晶	CDCl ₃ , 300 MHz 1.41(3H,t,J=7.5Hz) 1.5-1.7(2H,m) 1.8-2.0(6H,m) 3.03(2H,q,J=7.5Hz) 3.12(1H,m) 4.64(2H,s) 5.76(1H,br) 7.03(1H,d,J=1.8Hz) 7.15(1H,dd,J=1.8,8.7Hz) 7.19(1H,br) 8.09(1H,d,J=8.7Hz)	Neat 1699 1599 1512 1345 755	FAB ⁺ 376 (MH ⁺)	C ₂₃ H ₂₃ N ₂ O ₄ S 元素理論値 C 57.59 % H 5.64 % N 11.19 % 元素分析値 C 57.66 % H 5.69 % N 11.13 %

【0392】実施例108

5-(4-カルボキシフェニル)-4-シクロペンチル-2-エチルチアゾール(式(1); R=エチル, R₁=シクロペンチル, R₂=4-カルボキシフェニル)の合成

工程21) 上記実施例1で得られた化合物(11.0 g)のメタノール-テトラヒドロフラン(1:1)(1

50ml)に、4N水酸化ナトリウム水溶液(30ml)を加え、室温で3時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、1N塩酸を加え、酸性にし、析出した固体を濾過した。ヘキサンで結晶化することにより表題化合物(8.82g、収率84%)を得た。

【0393】実施例109乃至113

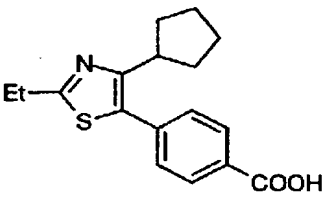
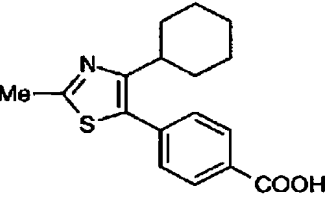
実施例108と同様にして表58乃至表60の化合物を

得た。

【0394】

【表58】

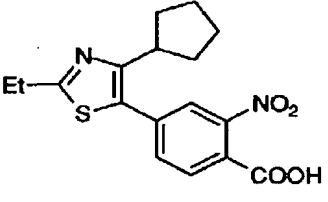
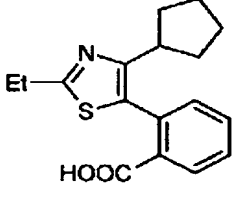
表 5 8

実施例	化合物	融点	¹ H NMR (δ) ppm	IR cm ⁻¹	MS	元素分析
108		白色粉末	CDCl ₃ , 300 MHz 1.41 (3H, t, J=7.7 Hz) 1.5-1.7 (2H, m) 1.8-2.0 (6H, m) 3.05 (2H, q, J=7.7 Hz) 3.17 (1H, m) 7.50 (2H, dd, J=1.7, 6.5 Hz) 8.15 (2H, dd, J=1.5, 6.5 Hz)		FAB ⁺ 302 (MH ⁺)	C ₁₇ H ₁₉ NO ₂ S 元素理論値 元素分析値
109		214.0 - 215.0 °C 白色粉末	DMSO-d ₆ , 300 MHz 1.2-1.3 (3H, m) 1.6-1.8 (7H, m) 2.64 (3H, s) 2.71 (1H, m) 7.49 (2H, d, J = 8.4 Hz) 8.01 (2H, d, J = 8.4 Hz) 13.0 (1H, br)	KBr 2927 2850 1694 1610 1177 780 774	FAB ⁺ 302 (MH ⁺)	C ₁₇ H ₁₉ NO ₂ S 元素理論値 元素分析値

【0395】

【表59】

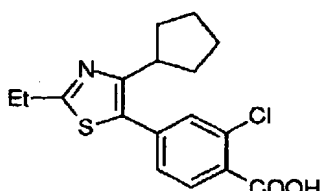
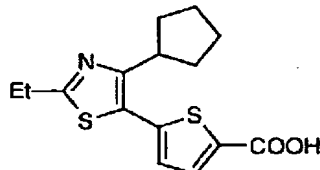
表 5 9

実施例	化合物	融点	¹ H NMR (δ) ppm	IR cm ⁻¹	MS	元素分析
110		212.0 - 214.0 °C 白色結晶	CDCl ₃ , 300 MHz 1.30 (3H, t, J=7.5Hz) 1.5-1.7 (2H, m) 1.7-2.0 (6H, m) 2.98 (2H, q, J=7.5Hz) 3.12 (1H, m) 7.77 (1H, dd, J=1.7, 8.0Hz) 7.92 (1H, d, J=1.7Hz) 7.93 (1H, d, J=8.0Hz)		FAB ⁺ 347 (MH ⁺)	C ₁₇ H ₁₉ N ₂ O ₄ S 元素理論値 元素分析値
111		190.0 - 200.0 °C 白色結晶	DMSO-d ₆ , 300 MHz 1.31 (3H, t, J = 7.5Hz) 1.47 (2H, m) 1.72 (6H, m) 2.71 (1H, m) 3.00 (2H, q, J = 7.5Hz) 7.37 (1H, dd, J = 7.5, 1.5Hz) 7.52 (1H, ddd, J = 7.5, 7.5, 1.5Hz) 7.60 (1H, ddd, J = 7.5, 7.5, 1.5Hz) 7.82 (1H, dd, J = 7.5, 1.5Hz)		FAB ⁺ 302 (MH ⁺)	C ₁₇ H ₁₉ NO ₂ S 元素理論値 元素分析値

【0396】

【表60】

表 6 0

実施例	化合物	融点	¹ H NMR (δ) ppm	IR cm ⁻¹	MS	元素分析
112		152.0 - 155.0 °C 白色粉末	DMSO-d ₆ 300 MHz 1.30 (3H, t, J=7.6Hz) 1.5-1.7 (2H, m) 1.7-2.0 (6H, m) 2.96 (2H, q, J=7.6Hz) 3.10 (1H, m) 7.43 (1H, dd, J=1.5, 8.1Hz) 7.48 (1H, d, J=1.5Hz) 7.83 (1H, d, J=8.1Hz)		FAB ⁺ 336 338 (MH ⁺)	C ₁₇ H ₁₅ ClNO ₂ S 元素理論値 元素分析値
113		165.5 - 167.0 °C 淡黄色結晶	DMSO-d ₆ 300 MHz 1.30 (3H, J = 7.5Hz) 1.64 (2H, m) 1.80 (4H, m) 1.94 (2H, m) 2.96 (2H, q, J = 7.5Hz) 3.36 (1H, m) 7.21 (1H, d, J = 3.9Hz) 7.68 (1H, d, J = 3.9Hz)	KBr 2949 2867 1671 1441 1306	FAB ⁺ 308 (MH ⁺)	C ₁₅ H ₁₃ NO ₂ S ₂ 元素理論値 元素分析値

【0397】実施例114

5-(4-カルバモイルフェニル)-4-シクロペンチル-2-エチルチアゾール(式(I); R=エチル、R₁=シクロペンチル、R₂=4-カルバモイルフェニル)の合成

工程22) 上記実施例108で得られた化合物(4.11g)の塩化メチレン(50ml)懸濁液に、オキサリルクロライド(1.8ml)及び少量のジメチルホルムアミドを加え、室温で1.5時間攪拌した。減圧濃縮した後、残渣をテトラヒドロフラン(50ml)に溶かし、氷冷中攪拌下、28%アンモニア水(15ml)を

滴下し、30分間攪拌した。クロロホルムで抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、濾過、減圧濃縮を行った。得られた固体を酢酸エチル-メタノールで再結晶することにより表題化合物(2.98g、収率73%)を得た。

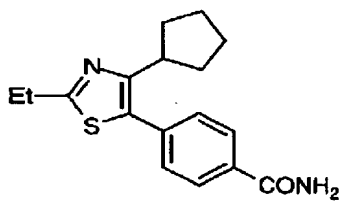
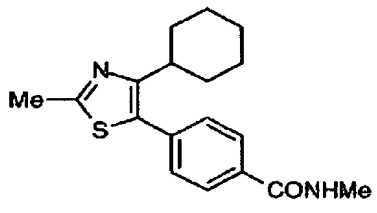
【0398】実施例115乃至149

実施例114と同様にして表61乃至表78の化合物を得た。

【0399】

【表61】

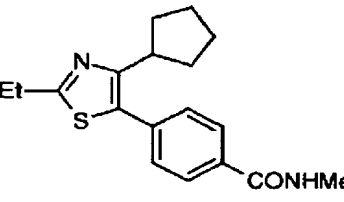
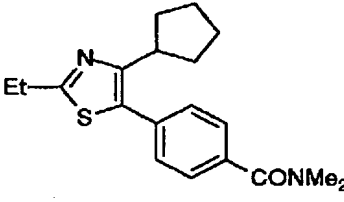
表 6 1

実施例	化合物	融点	¹ H NMR (δ) ppm	IR cm ⁻¹	MS	元素分析
114		216.0 - 217.5 °C 白色結晶	CDCl ₃ , 300 MHz 1.40 (3H, t, J = 7.5Hz) 1.61 (2H, m) 1.88 (6H, m) 3.02 (2H, q, J = 7.5Hz) 3.13 (1H, m) 5.92-6.10 (2H, br) 7.47 (2H, d, J = 8.4Hz) 7.85 (2H, d, J = 8.4Hz)	KBr 3397 3195 1660 1611 1409 771	FAB ⁺ 301 (MH ⁺)	C ₁₇ H ₂₀ N ₂ OS 元素理論値 C 67.96 % H 6.71 % N 9.33 % 元素分析値 C 67.98 % H 6.83 % N 9.27 %
115		159.0 - 162.0 °C 白色粉末	CDCl ₃ , 300 MHz 1.2-1.3 (3H, m) 1.7-1.8 (7H, m) 2.71 (3H, s) 2.7 (1H, m) 3.05 (3H, d, J=5.1 Hz) 6.14 (1H, br s) 7.42 (2H, d, J=8.4 Hz) 7.80 (2H, d, J=8.4 Hz)	3328 2930 2849 1634 1606 0550 1503 1300 1182 856	FAB ⁺ 315 (MH ⁺)	C ₁₈ H ₂₂ N ₂ OS 元素理論値 元素分析値

【0400】

【表 6 2】

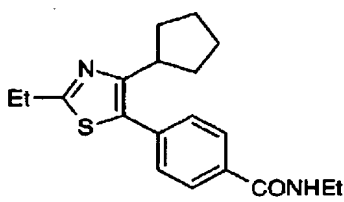
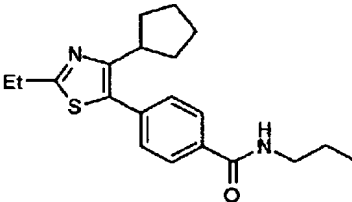
表 6 2

実施例	化合物	融点	¹ H NMR (δ) ppm	IR cm ⁻¹	MS	元素分析
116		163.0 - 164.0 °C 白色結晶	CDCl ₃ , 300 MHz 1.39 (3H, t, J=7.6Hz) 1.5-1.7 (2H, m) 1.8-2.0 (6H, m) 2.9-3.2 (6H, m) 6.26 (1H, bs) 7.44 (2H, ddd, J=1.8, 1.8, 8.6Hz) 7.79 (2H, ddd, J=1.8, 2.1, 8.6Hz)	KBr 3297 2958 1643 1558 1317 851	FAB ⁺ 315 (MH ⁺)	C ₁₈ H ₂₂ N ₂ OS 元素理論値 C 68.75 % H 7.05 % N 8.91 % 元素分析値 C 68.90 % H 7.11 % N 8.98 %
117		白色固体	CDCl ₃ , 300 MHz 1.39 (3H, t, J=7.5 Hz) 1.5-1.7 (2H, m) 1.8-2.0 (6H, m) 3.0-3.2 (9H, m) 7.4-7.5 (4H, m)		FAB ⁺ 329 (MH ⁺)	C ₁₉ H ₂₄ N ₂ OS 元素理論値 元素分析値

【0401】

【表 6 3】

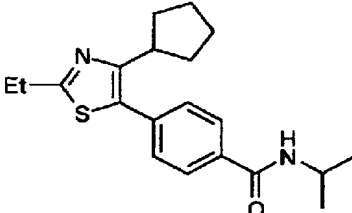
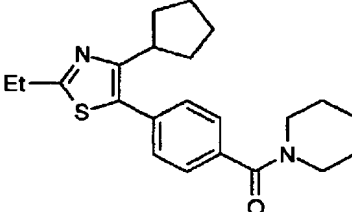
表 6 3

実施例	化合物	融点	¹ H NMR (δ) ppm	IR cm ⁻¹	MS	元素分析
118		白色固体	CDCl ₃ , 300 MHz 1.28 (3H, t, J=7.2 Hz) 1.40 (3H, t, J=7.6 Hz) 1.5-1.7 (2H, m) 1.8-2.0 (6H, m) 3.03 (2H, q, J=7.6 Hz) 3.13 (1H, m) 3.41 (2H, dq, J=5.7, 7.2 Hz) 6.10 (1H, bs) 7.45 (2H, dd, J=1.8, 8.3 Hz) 7.80 (2H, d, 8.3 Hz)		FAB ⁺ 329 (MH ⁺)	C ₁₉ H ₂₄ N ₂ OS 元素理論値 元素分析値
119		白色固体	CDCl ₃ , 300 MHz 1.00 (3H, t, J=7.1 Hz) 1.40 (3H, t, J=7.6 Hz) 1.5-1.7 (4H, m) 1.8-2.0 (6H, m) 3.02 (2H, q, J=7.6 Hz) 3.45 (2H, q, J=7.1 Hz) 3.13 (1H, m) 6.12 (1H, bs) 7.45 (2H, d, J=8.2 Hz) 7.79 (2H, d, 8.2 Hz)		FAB ⁺ 343 (MH ⁺)	C ₂₀ H ₂₆ N ₂ OS 元素理論値 元素分析値

【0402】

【表 6 4】

表 6 4

実施例	化合物	融点	¹ H NMR (δ) ppm	IR cm ⁻¹	MS	元素分析
120		白色固体	CDCl ₃ , 300 MHz 1.28 (6H, d, J=6.4 Hz) 1.40 (3H, t, J=7.9 Hz) 1.5-1.7 (2H, m) 1.8-2.0 (6H, m) 3.05 (2H, q, J=7.9 Hz) 3.12 (1H, m) 4.31 (1H, dt, J=7.5, 6.4 Hz) 5.91 (1H, d, J=7.5 Hz) 7.44 (2H, dd, J=1.7, 8.4 Hz) 7.79 (2H, d, 8.4 Hz)		FAB ⁺ 343 (MH ⁺)	C ₂₀ H ₂₆ N ₂ OS 元素理論値 元素分析値
121		白色固体	CDCl ₃ , 300 MHz 1.40 (3H, t, J=7.7 Hz) 1.5-1.7 (8H, m) 1.8-2.0 (6H, m) 3.02 (2H, q, J=7.7 Hz) 3.14 (1H, m) 3.42 (2H, bs) 3.71 (2H, bs) 7.42 (4H, bs)		FAB ⁺ 369 (MH ⁺)	C ₂₂ H ₂₈ N ₂ OS 元素理論値 元素分析値

【0403】

【表 6 5】

表 6 5

実施例	化合物	融点	¹ H NMR (δ) ppm	IR cm ⁻¹	MS	元素分析
122		129.0 - 130.0 °C 淡黄色粉末	CDCl ₃ 300 MHz 1.41 (3H, t, J=7.5Hz) 1.5-1.7 (2H, m) 1.8-2.0 (6H, m) 3.0-3.2 (3H, m) 5.98 (2H, bs) 7.62 (1H, d, J=7.8Hz) 7.67 (1H, dd, J=1.6, 7.8Hz) 8.04 (1H, d, J=1.6Hz)		FAB ⁺ 346 (MH ⁺)	C ₁₇ H ₁₉ N ₃ O ₃ S 元素理論値 元素分析値
123		129.5 - 131.0 °C 白色結晶	CDCl ₃ 300 MHz 1.39 (3H, t, J = 7.5Hz) 1.53-1.67 (2H, m) 1.81 (6H, m) 2.78 (3H, d, J = 4.8Hz) 2.84 (1H, m) 3.03 (2H, q, J = 7.5Hz) 5.51 (1H, m) 7.28-7.33 (1H, m) 7.42-7.48 (2H, m) 7.77-7.81 (1H, m)		FAB ⁺ 315 (MH ⁺)	C ₁₉ H ₂₃ N ₂ O ₂ S 元素理論値 元素分析値

【0404】

【表66】

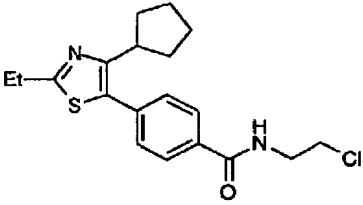
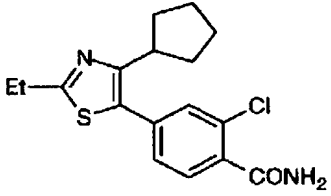
表 6 6

実施例	化合物	融点	¹ H NMR (δ) ppm	IR cm ⁻¹	MS	元素分析
124		162.5 - 163.5 °C 白色結晶	CDCl ₃ 300 MHz 1.41 (3H, t, J = 7.5Hz) 1.55 (2H, m) 1.83 (6H, m) 2.85 (1H, m) 3.04 (2H, q, J = 7.5Hz) 5.57 (2H, br) 7.31-7.34 (1H, m) 7.48-7.51 (2H, m) 7.90-7.94 (1H, m)		FAB ⁺ 301 (MH ⁺)	C ₁₇ H ₂₀ N ₂ O ₂ S 元素理論値 元素分析値
125		110.0 - 112.0 °C 白色結晶	CDCl ₃ 300 MHz 1.40 (3H, t, J=7.6Hz) 1.5-1.7 (2H, m) 1.8-1.9 (6H, m) 2.61 (1H, br s) 3.06 (2H, q, J=7.6Hz) 3.13 (1H, m) 3.66 (2H, m) 3.86 (2H, t, J=5.2Hz) 6.70 (1H, br t) 7.45 (2H, d, J=8.3Hz) 7.84 (2H, d, J=8.3Hz)	KBr 3320 2945 1640 1557 1532	FAB ⁺ 345 (MH ⁺)	C ₁₉ H ₂₄ N ₂ O ₂ S 元素理論値 C 66.25 % H 7.02 % N 8.13 % 元素分析値 C 65.31 % H 7.07 % N 8.01 %

【0405】

【表67】

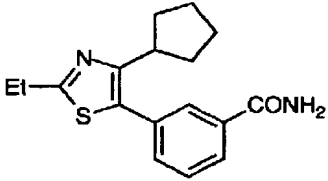
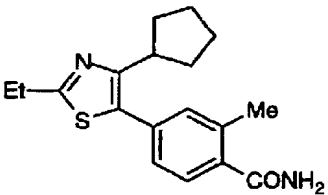
表 67

実施例	化合物	融点	¹ H NMR (δ) ppm	IR cm ⁻¹	MS	元素分析
126		164.0 - 167.0 °C 白色結晶	CDCl ₃ 300 MHz 1.40 (3H, t, J=7.6Hz) 1.5-1.7 (2H, m) 1.8-1.9 (6H, m) 3.02 (2H, q, J=7.6Hz) 3.13 (1H, m) 3.74-3.87 (4H, m) 6.58 (1H, br t) 7.47 (2H, d, J=8.3Hz) 7.83 (2H, d, J=8.3Hz)	KBr 3292 2948 1633 1553 1534 1311	FAB ⁺ 363 (MH ⁺)	C ₁₉ H ₂₃ N ₂ OSCl 元素理論値 C 62.88 % H 6.39 % N 7.72 % 元素分析値 C 62.70 % H 6.47 % N 7.81 %
127		130.0 - 131.0 °C 白色粉末	CDCl ₃ 300 MHz 1.40 (3H, t, J=7.6Hz) 1.6-1.7 (2H, m) 1.8-2.0 (6H, m) 3.02 (2H, q, J=7.6Hz) 3.10 (1H, m) 6.02 (1H, bs) 6.44 (1H, bs) 7.36 (1H, dd, J=1.8, 8.0Hz) 7.45 (1H, d, J=1.8Hz) 7.87 (1H, d, J=8.0Hz)		FAB ⁺ 335 337 (MH ⁺)	C ₁₇ H ₁₉ ClN ₂ OS 元素理論値 元素分析値

【0406】

【表68】

表 68

実施例	化合物	融点	¹ H NMR (δ) ppm	IR cm ⁻¹	MS	元素分析
128		145.0 - 145.5 °C 白色結晶	CDCl ₃ 300 MHz 1.40 (3H, t, J=7.5Hz) 1.61 (2H, m) 1.83-1.94 (6H, m) 3.02 (2H, q, J=7.5Hz) 3.09 (1H, m) 5.70-6.20 (2H, br) 7.49 (1H, t, J=7.5Hz) 7.55 (1H, d, J=7.5Hz) 7.77 (1H, d, J=7.5Hz) 7.83 (1H, m)		FAB ⁺ 301 (MH ⁺)	C ₁₇ H ₂₁ N ₂ OS 元素理論値 元素分析値
129		136.0 - 137.5 °C 淡黄色結晶	CDCl ₃ 300 MHz 1.39 (3H, t, J=7.5Hz) 1.61 (2H, m) 1.87 (6H, m) 2.54 (3H, s) 3.01 (2H, q, J=7.5Hz) 3.12 (1H, m) 5.81 (2H, br) 7.24 (1H, m) 7.26 (1H, m) 7.50 (1H, d, J=7.8Hz)		FAB ⁺ 315 (MH ⁺)	C ₁₈ H ₂₃ N ₂ OS 元素理論値 元素分析値

【0407】

【表69】

表 6 9

実施例	化合物	融点	¹ H NMR (δ) ppm	IR cm ⁻¹	MS	元素分析
130		144.0 - 145.0 °C 白色粉末	CDCl ₃ 300 MHz 1.33 (3H, t, J=7.2Hz) 1.40 (3H, t, J=7.5Hz) 1.5-1.7 (2H, m) 1.8-2.0 (6H, m) 3.02 (2H, q, J=7.5Hz) 3.13 (1H, m) 4.2-4.4 (4H, m) 6.68 (1H, bs) 7.47 (2H, d, J=8.3Hz) 7.85 (2H, d, J=8.3Hz)		FAB ⁺ 387 (MH ⁺)	C ₂₁ H ₂₀ N ₂ O ₂ S 元素理論値 元素分析値
131		140.0 - 143.0 °C 白色固体	CDCl ₃ 300 MHz 1.39 (3H, t, J=7.5Hz) 1.43 (6H, s) 1.5-1.6 (2H, m) 1.8-1.9 (6H, m) 3.02 (2H, q, J=7.5Hz) 3.11 (1H, m) 3.71 (2H, br d) 4.60 (1H, br t) 6.25 (1H, br s) 7.44 (2H, d, J=8.4Hz) 7.77 (2H, d, J=8.4Hz)	KBr 3271 2951 1609 1534 1453 1324 1069	FAB ⁺ 373 (MH ⁺)	C ₂₁ H ₂₂ N ₂ O ₂ S 元素理論値 元素分析値

【0408】

【表70】

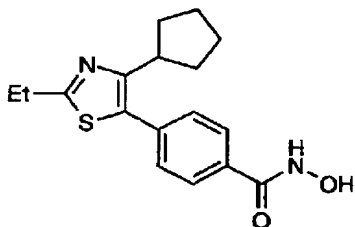
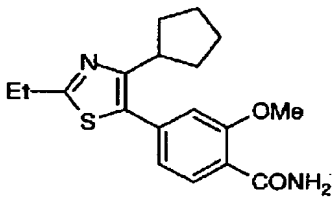
表 7 0

実施例	化合物	融点	¹ H NMR (δ) ppm	IR cm ⁻¹	MS	元素分析
132		無色油状物	CDCl ₃ 300 MHz 1.40 (3H, t, J=7.6Hz) 1.5-1.7 (2H, m) 1.8-1.9 (6H, m) 3.02 (2H, q, J=7.6Hz) 3.15 (1H, m) 3.39 (3H, s) 3.61 (3H, s) 7.42 (2H, d, J=8.3Hz) 7.73 (2H, d, J=8.3Hz)	Neat 2960 1644 1607 1416 1377	FAB ⁺ 345 (MH ⁺)	C ₁₉ H ₂₄ N ₂ O ₂ S 元素理論値 元素分析値
133		159.5 - 161.5 °C 白色固体	CDCl ₃ 300 MHz 0.63 (2H, m) 0.89 (2H, m) 1.39 (3H, t, J=7.6Hz) 1.6-1.7 (2H, m) 1.8-1.9 (6H, m) 2.92 (1H, m) 3.01 (2H, q, J=7.6Hz) 3.11 (1H, m) 6.28 (1H, br s) 7.43 (2H, d, J=8.3Hz) 7.77 (2H, d, J=8.3Hz)	KBr 3322 2965 1629 1543	FAB ⁺ 341 (MH ⁺)	C ₂₀ H ₂₄ N ₂ O ₂ S 元素理論値 元素分析値

【0409】

【表71】

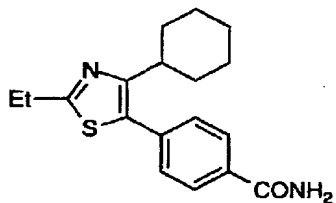
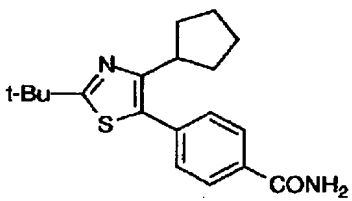
表 7 1

実施例	化合物	融点	¹ H NMR (δ) ppm	IR cm ⁻¹	MS	元素分析
134		142.5 - 144.5 °C 白色固体	DMSO-d ₆ 300 MHz 1.31 (3H, t, J=7.5Hz) 1.5-1.6 (2H, m) 1.7-1.8 (6H, m) 1.89 (1H, m) 2.97 (2H, q, J=7.5Hz) 3.12 (1H, m) 7.47 (2H, d, J=8.3Hz) 7.82 (2H, d, J=8.3Hz) 9.09 (1H, s)	KBr 3285 3112 2950 1628 1511 1486 1431	FAB ⁺ 317 (MH ⁺)	C ₁₇ H ₂₀ N ₂ O ₂ S 元素理論値 元素分析値
135		120.0 - 121.0 °C 白色粉末	CDCl ₃ 300 MHz 1.40 (3H, t, J=7.6Hz) 1.5-1.7 (2H, m) 1.8-2.0 (6H, m) 3.02 (2H, q, J=7.6Hz) 3.17 (1H, m) 4.00 (3H, s) 5.88 (1H, bs) 7.00 (1H, d, J=1.5Hz) 7.11 (1H, dd, J=1.5, 8.1Hz) 7.69 (1H, bs) 8.23 (1H, d, J=8.1Hz)	KBr 2957 1668 1599 1416 1373 864	FAB ⁺ 331 (MH ⁺)	C ₁₈ H ₂₂ N ₂ O ₃ S 元素理論値 C 65.43 % H 6.71 % N 8.48 % 元素分析値 C 65.24 % H 6.76 % N 8.40 %

【0410】

【表72】

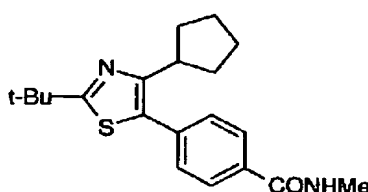
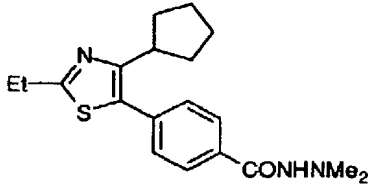
表 7 2

実施例	化合物	融点	¹ H NMR (δ) ppm	IR cm ⁻¹	MS	元素分析
136		189.0 - 190.0 °C 無色針状品	CDCl ₃ 300 MHz 1.2-1.4(6H,m) 1.6-1.8(7H,m) 2.74(1H,m) 3.03(2H,q,J=7.6Hz) 6.1(2H,br) 7.45(2H,m) 7.87(2H,m)	KBr 3382 3145 2931 1682 1412 1391	FAB ⁺ 315 (MH ⁺)	C ₁₈ H ₂₀ N ₂ O ₂ S 元素理論値 C H N 元素分析値 C H N
137		203.0 - 204.5 °C 白色固体	CDCl ₃ 300 MHz 1.43 (9H, s) 1.6-1.7 (2H, m) 1.8-1.9 (6H, m) 3.12 (1H, m) 5.76 (1H, br s) 6.04 (1H, br s) 7.48 (2H, d, J=8.1Hz) 7.84 (2H, d, J=8.1Hz)	KBr 3152 2960 1672 1609 1379	FAB ⁺ 329 (MH ⁺)	C ₁₉ H ₂₄ N ₂ O ₂ S 元素理論値 元素分析値

【0411】

【表73】

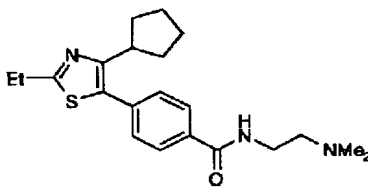
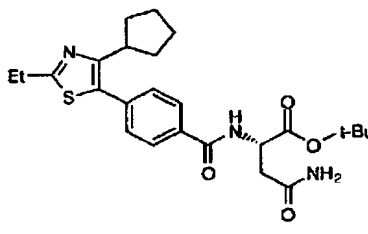
表 7 3

実施例	化合物	融点	¹ H NMR (δ) ppm	IR cm ⁻¹	MS	元素分析
138		186.0 - 187.0 °C 白色結晶	CDCl ₃ 300 MHz 1.43 (9H, s) 1.6-1.7 (2H, m) 1.8-1.9 (6H, m) 3.04 (3H, d, J=4.9Hz) 3.14 (1H, m) 6.18 (1H, br s) 7.45 (2H, d, J=8.4Hz) 7.78 (2H, d, J=8.4Hz)	KBr 3292 2960 1630 1567 1311	FAB ⁺ 343 (MH ⁺)	C ₂₀ H ₂₆ N ₂ OS 元素理論値 元素分析値
139		152.0 - 153.0 °C 白色結晶	CDCl ₃ 300 MHz 1.40 (3H, t, J=7.6Hz) 1.5-1.7 (2H, m) 1.8-2.0 (6H, m) 2.74 (6H, s) 3.02 (2H, q, J=7.6Hz) 3.11 (1H, m) 6.80 (1H, bs) 7.44 (2H, d, J=8.3Hz) 7.77 (2H, d, J=8.3Hz)	KBr 3234 2954 1647 1535 1299 913	FAB ⁺ 344 (MH ⁺)	C ₂₁ H ₂₈ N ₂ OS 元素理論値 元素分析値

【0412】

【表 7 4】

表 7 4

実施例	化合物	融点	¹ H NMR (δ) ppm	IR cm ⁻¹	MS	元素分析
140		97.0 - 100.0 °C 白色固体	CDCl ₃ 300 MHz 1.40 (3H, t, J=7.5Hz) 1.6 (2H, m) 1.8-1.9 (6H, m) 2.28 (6H, s) 2.54 (2H, t, J=5.7Hz) 2.99 (2H, q, J=7.5Hz) 3.13 (1H, m) 3.54 (2H, m) 6.89 (1H, br s) 7.45 (2H, d, J=8.1Hz) 7.83 (2H, d, J=8.1Hz)	KBr 3352 2947 1639 1553 1313	FAB ⁺ 372 (MH ⁺)	C ₂₇ H ₃₀ N ₂ OS 元素理論値 元素分析値
141		175.0 - 176.5 °C 白色固体	CDCl ₃ 400 MHz 1.39 (3H, t, J=7.6Hz) 1.50 (9H, s) 1.6-1.7 (2H, m) 1.8-1.9 (6H, m) 2.89 (1H, dd, J=4.3, 16.2Hz) 2.99-3.04 (3H, m) 3.12 (1H, m) 4.87-4.92 (1H, m) 5.42 (1H, br s) 5.78 (1H, br s) 7.45 (1H, br s) 7.45 (2H, d, J=8.0Hz) 7.85 (2H, d, J=8.0Hz)	KBr 3354 2694 1732 1679 1651 1158	FAB ⁺ 472 (MH ⁺)	C ₂₅ H ₃₀ N ₂ O ₄ S 元素理論値 元素分析値

【0413】

【表 7 5】

表 7 5

実施例	化合物	融点	¹ H NMR (δ) ppm	IR cm ⁻¹	MS	元素分析
142		65.0 - 67.0 °C 淡黄色固体	CDCl ₃ 300 MHz 1.40 (3H, t, J=7.5Hz) 1.6-1.7 (2H, br s) 1.8-1.9 (6H, m) 2.34 (3H, s) 2.46 (4H, br s) 3.02 (2H, q, J=7.5Hz) 3.13 (1H, m) 3.65 (4H, br d) 7.41 (2H, d, J=9.0Hz) 7.45 (2H, d, J=9.0Hz)	KBr 3436 2948 1633 1456 1430 1296	FAB ⁺ 384 (MH ⁺)	C ₂₃ H ₂₈ N ₂ O ₂ S 元素理論値 元素分析値
143		153.0 - 154.0 °C 淡黄色結晶	CDCl ₃ 300 MHz 1.61 (2H, m) 1.91 (6H, m) 3.15 (1H, m) 4.71 (2H, s) 4.81 (2H, s) 5.70-6.10 (2H, br) 7.30-7.42 (5H, m) 7.49 (2H, d, J = 8.1Hz) 7.86 (2H, d, J = 8.1Hz)	KBr 3350 3186 2946 1661 1616 1391	FAB ⁺ 393 (MH ⁺)	C ₂₃ H ₂₆ N ₂ O ₂ S 元素理論値 元素分析値

【0414】

【表 7 6】

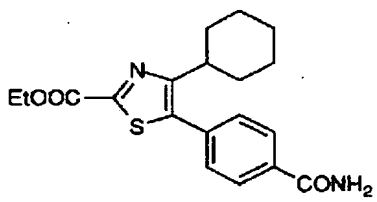
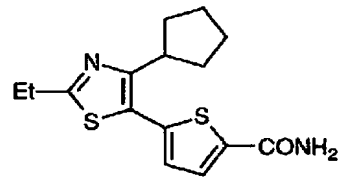
表 7 6

実施例	化合物	融点	¹ H NMR (δ) ppm	IR cm ⁻¹	MS	元素分析
144		132.0 - 134.0 °C 白色結晶	CDCl ₃ 300 MHz 1.61 (2H, m) 1.89 (6H, m) 2.12 (2H, m) 3.10 (2H, t, J = 7.5Hz) 3.13 (1H, m) 3.60 (2H, t, J = 6.0Hz) 4.53 (2H, s) 5.70-6.10 (2H, br) 7.26-7.35 (5H, m) 7.46 (2H, d, J = 8.1Hz) 7.85 (2H, d, J = 8.1Hz)	KBr 3380 3162 2867 1690 1385 1086	FAB ⁺ 421 (MH ⁺)	C ₂₈ H ₂₈ N ₂ O ₂ S 元素理論値 元素分析値
145		324.0 - 326.0 °C 白色結晶	DMSO-d ₆ 300 MHz 1.26 (3H, m) 1.76 (7H, m) 2.77 (1H, m) 7.46 (1H, br) 7.54 (2H, d, J = 8.1Hz) 7.84 (1H, br) 7.98 (2H, d, J = 8.1Hz) 8.00 (1H, br) 8.07 (1H, m)	KBr 3379 3191 1662 1392 643	FAB ⁺ 330 (MH ⁺)	C ₁₇ H ₁₆ N ₂ O ₂ S 元素理論値 元素分析値

【0415】

【表 7 7】

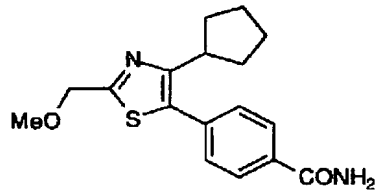
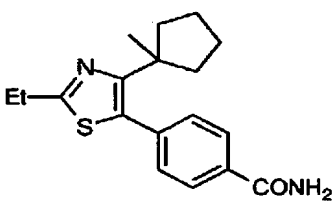
表 7 7

実施例	化合物	融点	¹ H NMR (δ) ppm	IR cm ⁻¹	MS	元素分析
146		203.0 - 208.0 °C 白色結晶	CDCl ₃ , 300 MHz 1.28 (3H, m) 1.44 (3H, t, J=7.2Hz) 1.79 (7H, m) 2.81 (1H, m) 4.48 (2H, q, J=7.2Hz) 5.70-6.20 (2H, br) 7.50 (2H, d, J=8.4Hz) 7.91 (2H, d, J=8.4Hz)	KBr 3458 3146 2936 1705 1690 1308 1092 751	FAB ⁺ 359 (MH ⁺)	C ₁₉ H ₂₂ N ₂ O ₂ S 元素理論値 元素分析値
147		175.5 - 177.0 °C 白色結晶	DMSO-d ₆ , 300 MHz 1.29 (3H, J = 7.5Hz) 1.63 (2H, m) 1.79 (4H, m) 1.93 (2H, m) 2.95 (2H, q, J = 7.5Hz) 3.36 (1H, m) 7.18 (1H, d, J = 4.2Hz) 7.46 (1H, br) 7.73 (1H, d, J = 4.2Hz) 8.04 (1H, br)	KBr 3370 3181 2946 1649 1604 1447 1403	FAB ⁺ 307 (MH ⁺)	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ O ₂ S 元素理論値 元素分析値

【0416】

【表78】

表 7 8

実施例	化合物	融点	¹ H NMR (δ) ppm	IR cm ⁻¹	MS	元素分析
148		164.0 - 165.0 °C 淡黄色結晶	DMSO-d ₆ , 300 MHz 1.59 (2H, m) 1.78 (4H, m) 1.91 (2H, m) 3.15 (1H, m) 3.43 (3H, s) 4.69 (2H, s) 7.42 (1H, br) 7.50 (2H, d, J = 8.1Hz) 7.95 (2H, d, J = 8.1Hz) 8.03 (1H, br)	KBr 3191 2954 1661 1611 1092	FAB ⁺ 317 (MH ⁺)	C ₁₇ H ₂₂ N ₂ O ₂ S 元素理論値 元素分析値
149		216.0 - 217.0 °C 無色針状晶	CDCl ₃ , 300 MHz 1.26(3H,s) 1.38(3H,t,J=7.5Hz) 1.5-1.7(6H,m) 1.7-1.9(2H,m) 2.99(2H,q,J=7.5Hz) 5.9(2H,br) 7.46(2H,dd,J=1.8,6.6Hz) 7.80(2H,dd,J=1.8,6.6Hz)	KBr 3192 1664 1617 1388	FAB ⁺ 315 (MH ⁺)	C ₁₉ H ₂₂ N ₂ O ₂ S 元素理論値 元素分析値

【0417】実施例150

5-(4-シアノ-3-ニトロフェニル)-4-シクロペンチル-2-エチルチアゾール(式(1); R=エチル、R₁=シクロペンチル、R₂=4-シアノ-3-ニトロフェニル)の合成

工程23) 上記実施例114と同様にして得られた実施例122の化合物(10.81g)のピリジン(100

ml)溶液に、p-トルエンスルホンクロライド(23.87g)を加え、100℃で1時間加熱攪拌した。室温まで冷却後、水を加え、30分間攪拌した。1N塩酸、飽和重曹水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、ろ過、減圧濃縮を行なった。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製し、得られた結晶をエ

タノールで再結晶することにより淡黄色結晶の表題化合物(6.72g、収率73%)を得た。

【0418】実施例151乃至158

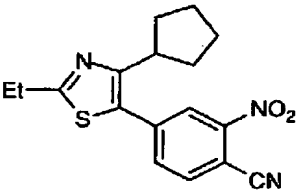
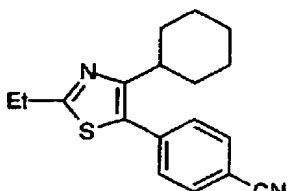
実施例150と同様にして表79乃至表83の化合物を

得た。

【0419】

【表79】

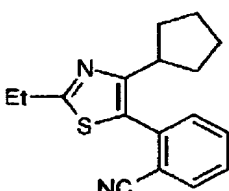
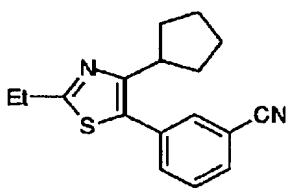
表 7 9

実施例	化合物	融点	¹ H NMR (δ) ppm	IR cm ⁻¹	MS	元素分析
150		125.0 - 126.0 °C 黄色結晶	CDCl ₃ 300 MHz 1.42 (3H, t, J=7.5Hz) 1.5-1.7 (2H, m) 1.8-2.0 (6H, m) 3.0-3.2 (3H, m) 7.78 (1H, dd, J=1.8, 8.1Hz) 7.93 (1H, d, J=8.1Hz) 8.33 (1H, d, J=1.8Hz)	KBr 2949 2232 1614 1552 1533 1353 852	FAB ⁺ 328 (MH ⁺)	C ₁₇ H ₁₇ N ₃ O ₂ S 元素理論値 C 62.36 % H 5.23 % N 12.83 % 元素分析値 C 62.47 % H 5.28 % N 12.88 %
151		白色粉末	CDCl ₃ 300 MHz 1.2-1.3 (3H, m) 1.40 (3H, t, J=7.5Hz) 1.7-1.8 (7H, m) 2.70 (1H, m) 3.03 (2H, q, J=7.5Hz) 7.46 (2H, d, J=8Hz) 7.70 (2H, d, J=8Hz)		FAB ⁺ 297 (MH ⁺)	C ₁₈ H ₂₀ N ₂ S 元素理論値 元素分析値

【0420】

【表80】

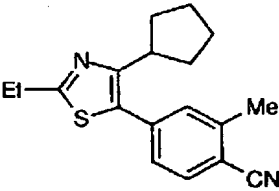
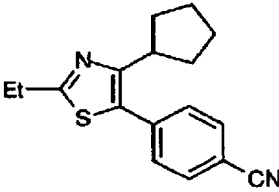
表 8 0

実施例	化合物	融点	¹ H NMR (δ) ppm	IR cm ⁻¹	MS	元素分析
152		油状物	CDCl ₃ 300 MHz 1.41 (3H, t, J = 7.5Hz) 1.56 (2H, m) 1.83-1.92 (6H, m) 2.86 (1H, m) 3.05 (2H, q, J = 7.5Hz) 7.43-7.50 (2H, m) 7.63 (1H, ddd, J = 7.7, 7.7, 1.4Hz) 7.76 (1H, d, J = 7.7Hz)		FAB ⁺ 283 (MH ⁺)	C ₁₇ H ₁₆ N ₂ S 元素理論値 元素分析値
153		油状物	CDCl ₃ 300 MHz 1.40 (3H, t, J = 7.5Hz) 1.63 (2H, m) 1.90 (6H, m) 3.02 (2H, q, J = 7.5Hz) 3.05 (1H, m) 7.51 (1H, m) 7.59-7.66 (2H, m)		FAB ⁺ 283 (MH ⁺)	C ₁₇ H ₁₆ N ₂ S 元素理論値 元素分析値

【0421】

【表81】

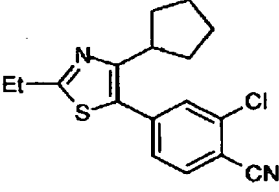
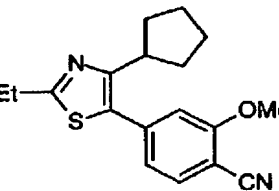
表 8 1

実施例	化合物	融点	¹ H NMR (δ) ppm	IR cm ⁻¹	MS	元素分析
154		89.0 - 89.5 °C 褐色結晶	CDCl ₃ 300 MHz 1.39 (3H, t, J = 7.5Hz) 1.60 (2H, m) 1.88 (6H, m) 2.58 (3H, s) 3.01 (2H, q, J = 7.5Hz) 3.07 (1H, m) 7.29 (1H, d, J = 7.8Hz) 7.32 (1H, m) 7.62 (1H, d, J = 7.8Hz)		FAB ⁺ 297 (MH ⁺)	C ₁₉ H ₂₀ N ₂ S 元素理論値 元素分析値
155		白色固体	CDCl ₃ 300 MHz 1.40 (3H, t, J = 7.5Hz) 1.6 (2H, m) 1.8-1.9 (6H, m) 3.02 (2H, t, J = 7.5Hz) 3.10 (1H, m) 7.49 (2H, d, J = 8.4Hz) 7.69 (2H, d, J = 8.4Hz)		FAB ⁺ 283 (MH ⁺)	C ₁₇ H ₁₈ N ₂ S 元素理論値 元素分析値

【0422】

【表82】

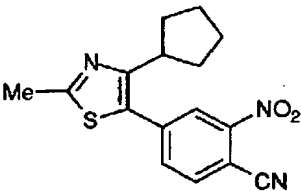
表 8 2

実施例	化合物	融点	¹ H NMR (δ) ppm	IR cm ⁻¹	MS	元素分析
156		80.0 - 81.0 °C 白色粉末	CDCl ₃ 300 MHz 1.40 (3H, t, J = 7.7Hz) 1.5-1.7 (2H, m) 1.8-2.0 (6H, m) 3.0-3.2 (3H, m) 7.37 (1H, dd, J = 1.5, 8.1Hz) 7.53 (1H, d, J = 1.5Hz) 7.69 (1H, d, J = 8.1Hz)		FAB ⁺ 317 319 (MH ⁺)	C ₁₇ H ₁₇ ClN ₂ S 元素理論値 元素分析値
157		104.0 - 106.0 °C 白色粉末	CDCl ₃ 300 MHz 1.40 (3H, t, J = 7.5Hz) 1.5-1.7 (2H, m) 1.8-2.0 (6H, m) 3.02 (2H, q, J = 7.5Hz) 3.13 (1H, m) 3.95 (3H, s) 6.96 (1H, d, J = 1.4Hz) 7.03 (1H, dd, J = 1.4, 8.0Hz) 7.57 (1H, d, J = 8.0Hz)	KBr 2955 2361 2223 1602 1402 865	FAB ⁺ 313 (MH ⁺)	C ₁₉ H ₂₀ N ₂ OS 元素理論値 C 69.20 % H 6.45 % N 8.97 % 元素分析値 C 68.86 % H 6.49 % N 8.87 %

【0423】

【表83】

表 8 3

実施例	化合物	融点	¹ H NMR (δ) ppm	IR cm ⁻¹	MS	元素分析
158		142.5 - 143.0 °C 淡黄色結晶	CDCl ₃ , 300 MHz 1.66 (2H, m) 1.94 (6H, m) 2.73 (3H, s) 3.08 (1H, m) 7.77 (1H, dd, J = 8.1, 1.2 Hz) 7.93 (1H, d, J = 8.1 Hz) 8.32 (1H, d, J = 1.2 Hz)	KBr 2954 2872 2236 1615 1554 1356 858	FAB ⁺ 314 (MH ⁺)	C ₁₆ H ₁₃ N ₃ O ₂ S 元素理論値 元素分析値

【0424】実施例159

4-シクロペンチル-2-エチル-5-[4-(N-ヒドロキシアミジノ)フェニル]チアゾール(式(I); R=エチル, R₁=シクロペンチル, R₂=4-(N-ヒドロキシアミジノ)フェニル)の合成

工程24) 上記実施例150と同様にして得られた実施例155の化合物(280mg)のエタノール(1.5ml)-水(3ml)混合液に、50%ヒドロキシルアミン水溶液(0.15ml)を加え、2時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮した後、残渣を酢酸エチル-水で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過、減圧濃縮を行なった。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:クロロホルム:テトラヒドロフラン=8:1)で精製し、得られた白色固体をエーテルで再結晶することにより白色粉末の表題化合物(243mg、収率78%)を得た。

【0425】実施例160

5-[4-(N-カルバモイルオキシアミジノ)フェニル]-4-シクロペンチル-2-エチルチアゾール(式(I); R=エチル, R₁=シクロペンチル, R₂=4-(N-カルバモイルオキシアミジノ)フェニル)の合成
工程24) 上記実施例159で得られた化合物(200mg)のジオキサン(3ml)-水(1.5ml)混合溶液に4N塩酸-ジオキサン溶液(1ml)を加え、更にイソシアン酸カリウム(70mg)を加え、室温で1晩攪拌した。この反応液に水を加え、析出した結晶を濾取した。得られた結晶をエタノールで再結晶することにより表題化合物(82mg、収率36%)を得た。

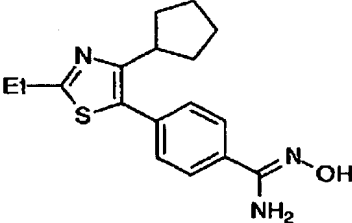
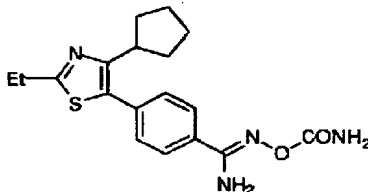
【0426】実施例161乃至163

実施例159又は実施例160と同様にして表84乃至表86の化合物を得た。

【0427】

【表84】

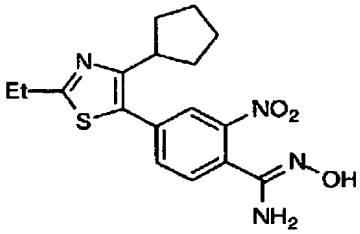
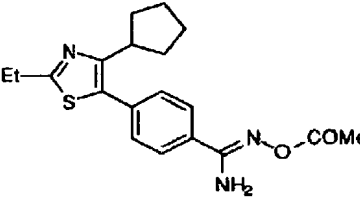
表 8 4

実施例	化合物	融点	¹ H NMR (δ) ppm	IR cm ⁻¹	MS	元素分析
159		171.0 - 172.0 °C 白色粉末	DMSO-d ₆ , 300 MHz 1.30 (3H, t, J=7.5 Hz) 1.6 (2H, m) 1.7-1.9 (6H, m) 2.95 (2H, q, J=7.5 Hz) 3.11 (1H, m) 5.83 (2H, br s) 7.38 (1H, d, J=8 Hz) 7.73 (2H, d, J=8 Hz) 9.70 (1H, s)	KBr 3480 3346 3223 2969 2869 1661 1590 1456 1394 932 846	FAB ⁺ 316 (MH ⁺) 300	C ₁₇ H ₂₁ N ₃ O ₂ S 元素理論値 C 64.37 % H 6.71 % N 13.32 % 元素分析値 C 64.49 % H 6.91 % N 13.31 %
160		無色結晶	DMSO-d ₆ , 300 MHz 1.31 (3H, t, J=7.6 Hz) 1.5-1.7 (2H, m) 1.7-2.0 (6H, m) 2.97 (2H, q, J=7.6 Hz) 3.12 (1H, m) 6.76 (2H, br s) 6.87 (2H, br s) 7.44 (2H, d, J=8.4 Hz) 7.88 (2H, d, J=8.4 Hz)	KBr 3437 1746 1647 1578 976	FAB ⁺ 359 (MH ⁺)	C ₁₈ H ₂₂ N ₄ O ₂ S 元素理論値 元素分析値

【0428】

【表85】

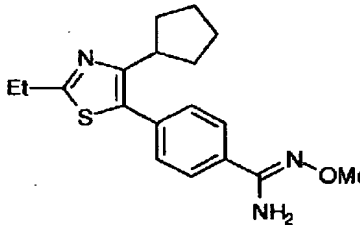
表 8 5

実施例	化合物	融点	¹ H NMR (δ) ppm	IR cm ⁻¹	MS	元素分析
161		黄色アモルファス	CDCl ₃ 300 MHz 1.40 (3H, t, J=7.5Hz) 1.5-1.7 (2H, m) 1.8-2.0 (6H, m) 3.0-3.2 (3H, m) 4.88 (2H, bs) 7.6-7.7 (2H, m) 7.90 (1H, d, J=1.5Hz)	KBr 2962 2361 1649 1534 1357 943	FAB ⁺ 361 (MH ⁺)	C ₁₇ H ₂₀ N ₄ O ₃ S 元素理論値 元素分析値
162		白色粉末	CDCl ₃ 300 MHz 1.39 (3H, t, J=7.6Hz) 1.5-1.7 (2H, m) 1.8-2.0 (6H, m) 2.27 (3H, s) 3.0-3.2 (3H, m) 5.11 (2H, br s) 7.44 (2H, ddd, J=1.8, 1.8, 8.3Hz) 7.74 (2H, ddd, J=1.8, 1.8, 8.3Hz)	KBr 3314 1760 1629 1410 1220 891	FAB ⁺ 358 (MH ⁺)	C ₁₉ H ₂₂ N ₄ O ₃ S 元素理論値 元素分析値

【0429】

【表86】

表 8 6

実施例	化合物	融点	¹ H NMR (δ) ppm	IR cm ⁻¹	MS	元素分析
163		白色粉末	CDCl ₃ 300 MHz 1.39 (3H, t, J=7.6Hz) 1.5-1.7 (2H, m) 1.8-2.0 (6H, m) 3.01 (2H, q, J=7.6Hz) 3.11 (1H, m) 3.93 (3H, s) 4.81 (2H, br s) 7.41 (2H, dd, J=1.9, 8.4Hz) 7.67 (2H, dd, J=1.8, 8.4Hz)	KBr 3349 2950 1627 1397 1061 908 846	FAB ⁺ 330 (MH ⁺)	C ₁₉ H ₂₂ N ₄ O ₃ S 元素理論値 元素分析値

【0430】実施例164

4-シクロペンチル-2-エチル-5-[4-(N-ヒドロキシ-N'-メチルアミノ)フェニル]チアゾール(式(1); R=エチル, R₁=シクロペンチル, R₂=4-(N-ヒドロキシ-N'-メチルアミノ)フェニル)の合成

工程25)上記実施例114と同様にして得られた実施例116の化合物(310mg)及びローソン試薬(400mg)のテトラヒドロフラン(7ml)溶液を55℃で3時間加熱撹拌した。反応液に酢酸エチルを加えた後、飽和重曹水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過、減圧濃縮を行なった。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン:酢酸エチル=85:15)で精製することにより4-シクロペンチル-2-エチル-5-(4-メチルアミノチオカルボニルフェニル)チアゾール(330mg)を得た。これをジメチルホルムアミド(4.

5ml)に溶かし、氷冷中撹拌下、60%水素化ナトリウム(45mg)を加え、30分間撹拌した。更に、ヨウ化メチル(80μl)を加え、室温で1時間撹拌した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、減圧濃縮を行なった。得られた油状物をピリジン(2ml)に溶かし、ヒドロキシルアミン塩酸塩(200mg)を加え、室温で2時間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した後、飽和食塩水で洗浄し、乾燥し、ろ過、減圧濃縮を行なった。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン:酢酸エチル=6:4)で精製し、得られた固体をクロロホルム-ヘキサンで結晶化することにより白色結晶の表題化合物(230mg、収率71%)を得た。

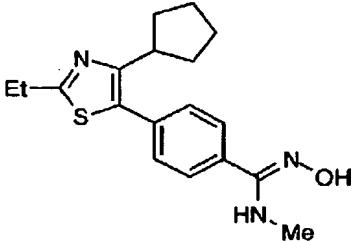
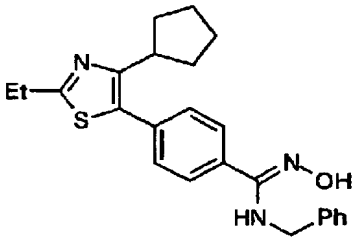
【0431】実施例165

実施例164と同様にして表87の化合物を得た。

【0432】

【表87】

表 8 7

実施例	化合物	融点	¹ H NMR (δ) ppm	IR cm ⁻¹	MS	元素分析
164		130.0 - 132.0 °C 無色結晶	CDCl ₃ , 300 MHz 1.40 (3H, t, J=7.5Hz) 1.5-1.7 (2H, m) 1.8-2.0 (6H, m) 2.81 (3H, s) 3.02 (2H, q, J=7.5Hz) 3.15 (1H, m) 5.3 (1H, br) 7.42 (2H, dd, J=1.8, 6.3Hz) 7.50 (2H, dd, J=1.8, 6.3Hz)	KBr 2958 1648 906 837	FAB ⁺ 330 (MH ⁺)	C ₁₉ H ₂₃ N ₃ OS 元素理論値 元素分析値
165		161.0 - 162.5 °C 無色結晶	CDCl ₃ , 300 MHz 1.39 (3H, t, J=7.6Hz) 1.5-1.7 (2H, m) 1.8-2.0 (6H, m) 3.02 (2H, q, J=7.6Hz) 3.13 (1H, m) 4.31 (2H, d, J=6.1Hz) 5.70 (1H, t, J=6.1Hz) 7.2-7.35 (5H, m) 7.39 (2H, dd, J=1.8, 6.5Hz) 7.51 (2H, dd, J=1.8, 6.5Hz)	KBr 2956 1638 913 843 727	FAB ⁺ 406 (MH ⁺)	C ₂₄ H ₂₇ N ₃ OS 元素理論値 元素分析値

【0433】実施例166

5-(4-アセチルフェニル)-4-シクロペンチル-2-エチルチアゾール(式(I); R=エチル、R₁=シクロペンチル、R₂=4-アセチルフェニル)の合成工程26)上記実施例108で得られた化合物(3.50g)のテトラヒドロフラン(100ml)溶液に、アルゴン気流下、氷冷中で攪拌しながら1.0Nメチルリチウムエーテル溶液(22.4ml)を滴下し、室温で4時間攪拌した。反応液を再度氷冷し、1N塩酸(20ml)を加え、室温で10分間攪拌した。エーテル-水で抽出した後、有機層を飽和重曹水及び飽和食塩水で洗

淨し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過、減圧濃縮を行なった。得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン:酢酸エチル=9:1)で精製し、その結晶をヘキサン-エーテルで再結晶することにより表題化合物(2.10g、収率63%)を得た。

【0434】実施例167乃至172

実施例166と同様にして表88乃至表91の化合物を得た。

【0435】

【表88】

表 8 8

実施例	化合物	融点	¹ H NMR (δ) ppm	IR cm ⁻¹	MS	元素分析
166		85.0 - 86.0 °C 無色結晶	CDCl ₃ 300 MHz 1.40 (3H, t, J=7.5Hz) 1.5-1.6 (2H, m) 1.8-1.9 (6H, m) 2.63 (3H, s) 3.02 (2H, q, J=7.5Hz) 3.15 (1H, m) 7.49 (2H, d, J=8.4Hz) 7.99 (2H, d, J=8.4Hz)	KBr 2962 1676 1601 1269 955 840	FAB ⁺ 300	C ₁₉ H ₂₁ NOS 元素理論値 C 72.20 % H 7.07 % N 4.68 % 元素分析値 C 72.33 % H 7.17 % N 5.03 %
167		72.5 - 74.0 °C 白色結晶	CDCl ₃ 300 MHz 1.25 (3H, t, J=7.5Hz) 1.40 (3H, t, J=7.5Hz) 1.6-1.7 (2H, m) 1.8-1.9 (6H, m) 2.98-3.06 (4H, m) 3.15 (1H, m) 7.48 (2H, d, J=8.4Hz) 8.00 (2H, d, J=8.4Hz)	KBr 2934 1680 1603 1225 799	FAB ⁺ 314	C ₁₉ H ₂₃ NOS 元素理論値 元素分析値

【0436】

【表89】

表 8 9

実施例	化合物	融点	¹ H NMR (δ) ppm	IR cm ⁻¹	MS	元素分析
168		60.0 - 63.0 °C 淡黄色固体	CDCl ₃ 300 MHz 1.25 (6H, d, J=6.9Hz) 1.40 (3H, t, J=7.5Hz) 1.6-1.7 (2H, m) 1.8-1.9 (6H, m) 3.02 (2H, q, J=7.5Hz) 3.16 (1H, m) 3.60 (1H, m) 7.48 (2H, d, J=8.1Hz) 7.99 (2H, d, J=8.1Hz)	KBr 2958 1670 1602 1225 983 857	FAB ⁺ 328	C ₂₅ H ₂₉ NOS 元素理論値 元素分析値
169		65.5 - 66.0 °C 白色結晶	CDCl ₃ 300 MHz 1.41 (3H, t, J=7.6Hz) 1.6-1.7 (2H, m) 1.8-1.9 (6H, m) 3.03 (2H, q, J=7.6Hz) 3.19 (1H, m) 7.53-7.48 (4H, m) 7.59-7.61 (1H, m) 7.82-7.87 (4H, m)	KBr 2949 1648 1600 1311 1285 924 692	FAB ⁺ 362	C ₂₅ H ₂₅ NOS 元素理論値 元素分析値

【0437】

【表90】

表90

実施例	化合物	融点	¹ H NMR (δ) ppm	IR cm ⁻¹	MS	元素分析
170		61.0 - 62.0 °C 白色結晶	CDCl ₃ , 300 MHz 1.02 (3H, t, J=7.4Hz) 1.40 (3H, t, J=7.6Hz) 1.6 (2H, m) 1.80 (2H, m) 1.8-1.9 (6H, m) 2.96 (3H, t, J=7.3Hz) 3.02 (2H, q, J=7.6Hz) 3.15 (1H, m) 7.48 (2H, d, J=8.4Hz) 8.00 (2H, d, J=8.4Hz)	KBr 2960 1676 1601 1213 1188 994 828	FAB ⁺ 328	C ₂₀ H ₂₅ NOS 元素理論値 元素分析値
171		98.5 - 99.5 °C 白色結晶	CDCl ₃ , 300 MHz 1.44 (9H, s) 1.6-1.7 (2H, m) 1.8-1.9 (6H, m) 2.63 (3H, s) 3.16 (1H, m) 7.49 (2H, d, J=8.4Hz) 7.98 (2H, d, J=8.4Hz)	KBr 2958 1684 1602 1266 1071	FAB ⁺ 328	C ₂₀ H ₂₅ NOS 元素理論値 元素分析値

【0438】

【表91】

表91

実施例	化合物	融点	¹ H NMR (δ) ppm	IR cm ⁻¹	MS	元素分析
172		108.5 - 112.0 °C 白色結晶	CDCl ₃ , 300 MHz 1.39 (3H, t, J=7.6Hz) 1.5-1.7 (2H, m) 1.62 (6H, s) 1.8-1.9 (6H, m) 3.01 (2H, q, J=7.6Hz) 3.14 (1H, m) 7.36 (2H, d, J=8.4Hz) 7.53 (2H, d, J=8.4Hz)	KBr 3343 2964 1216 1175 862	FAB ⁺ 316	C ₁₉ H ₂₄ NOS 元素理論値 C 72.34 % H 7.99 % N 4.44 % 元素分析値 C 72.67 % H 8.22 % N 4.38 %

【0439】実施例173

4-シクロペンチル-2-エチル-5-[4-(N-ヒドロキシアセトイミドイル)フェニル]チアゾール(式(1); R=エチル, R₁=シクロペンチル, R₂=4-(N-ヒドロキシアセトイミドイル)フェニル)の合成工程27)上記実施例166で得られた化合物(255 mg)のメタノール(3 ml)-テトラヒドフラン(1 ml)混合溶液に、ヒドロキシルアミン塩酸塩(135 mg)及びトリエチルアミン(0.26 ml)を加え、6時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮した後、酢酸エチル-水を加え、抽出した。有機層を水及び飽和食塩水

で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、汙過、減圧濃縮を行なった。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン:酢酸エチル=8:2)で精製することにより白色粉末の表題化合物(230 mg、収率86%)を得た。

【0440】実施例174乃至176

実施例173又は実施例160と同様にして表92乃至表93の化合物を得た。

【0441】

【表92】

表92

実施例	化合物	融点	¹ H NMR (δ) ppm	IR cm ⁻¹	MS	元素分析
173		154.5 - 155.5 °C 無色結晶	CDCl ₃ , 300 MHz 1.40(3H, t, J=7.5Hz) 1.5-1.7(2H, m) 1.8-2.0(6H, m) 2.32(3H, s) 3.03(2H, q, J=7.5Hz) 3.16(1H, m) 7.40(2H, dd, J=1.8, 6.6Hz) 7.68(2H, dd, J=1.8, 6.6Hz) 8.69(1H, br)	KBr 3229 2957 1006 927	FAB ⁺ 315 (MH ⁺)	C ₁₉ H ₂₁ N ₂ O ₂ S 元素理論値 元素分析値
174		36.5 - 37.5 °C 無色結晶	CDCl ₃ , 300 MHz 1.39(3H, t, J=7.5Hz) 1.5-1.7(2H, m) 1.8-2.0(6H, m) 2.25(3H, s) 3.01(2H, q, J=7.5Hz) 3.14(1H, m) 4.01(3H, s) 7.38(2H, dd, J=1.8, 8.4Hz) 7.68(2H, dd, J=1.8, 8.4Hz)	KBr 2943 1047 891	FAB ⁺ 329 (MH ⁺)	C ₁₉ H ₂₁ N ₂ O ₂ S 元素理論値 元素分析値

【0442】

【表93】

表93

実施例	化合物	融点	¹ H NMR (δ) ppm	IR cm ⁻¹	MS	元素分析
175		69.0 - 71.5 °C 無色結晶	CDCl ₃ , 300 MHz 1.40(3H, t, J=7.5Hz) 1.5-1.7(2H, m) 1.8-2.0(6H, m) 2.28(3H, s) 2.41(3H, s) 3.01(2H, q, J=7.5Hz) 3.13(1H, m) 4.01(3H, s) 7.43(2H, dd, J=2.1, 8.7Hz) 7.79(2H, dd, J=2.1, 8.7Hz)	KBr 2959 1768 1207 887	FAB ⁺ 357 (MH ⁺)	C ₂₀ H ₂₃ N ₂ O ₂ S 元素理論値 元素分析値
176		145.0 - 148.0 °C 無色結晶	CDCl ₃ , 300 MHz 1.40(3H, t, J=7.5Hz) 1.5-1.7(2H, m) 1.8-2.0(6H, m) 2.47(3H, s) 3.02(2H, q, J=7.5Hz) 3.14(1H, m) 7.45(2H, dd, J=1.8, 6.6Hz) 7.72(2H, dd, J=1.8, 6.6Hz)	KBr 1742 1359 961	FAB ⁺ 358 (MH ⁺)	C ₁₉ H ₂₃ N ₃ O ₂ S 元素理論値 元素分析値

【0443】実施例177

4-シクロペンチル-5-(4-ジエトキシカルボニルメチル-3-ニトロフェニル)-2-エチルチアゾール(式(1); R=エチル、R₁=シクロペンチル、R₂=4-ジエトキシカルボニルメチル-3-ニトロフェニル)の合成

工程28) 60%水素化ナトリウム(200mg)のジ

メチルホルムアミド(15ml)懸濁液にアルゴン気流下、氷冷中で攪拌しながらマロン酸ジエチル(0.71ml)を加え、30分間攪拌した。この溶液に上記実施例1と同様にして得られた実施例36の化合物(1.00g)のジメチルホルムアミド(5ml)溶液を滴下し、室温で1晩攪拌した。更に、80℃で4時間加熱した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。この抽出液を

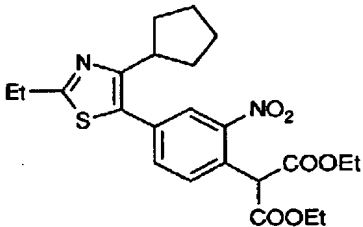
飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、
 濾過、減圧濃縮を行った。得られた残渣をシリカゲルカ
 ラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン：酢酸エチ
 ル＝4：1）で精製することにより表題化合物（500

mg、収率35%）を得た。

【0444】

【表94】

表 9 4

実施例	化合物	融点	¹ H NMR (δ) ppm	IR cm ⁻¹	MS	元素分析
177		淡黄色油状物	CDCl ₃ , 300 MHz 1.29 (3H, t, J=7.2Hz) 1.32 (3H, t, J=7.2Hz) 1.6-1.7 (2H, m) 1.8-2.0 (6H, m) 3.03 (2H, q, J=7.2Hz) 3.10 (1H, m) 4.30 (4H, q, J=7.5Hz) 5.31 (1H, s) 7.56 (1H, d, J=8Hz) 7.64 (1H, dd, J=2, 8Hz) 8.07 (1H, d, J=2Hz)		FAB ⁺ 461 (MH ⁺)	C ₂₃ H ₂₈ N ₂ O ₆ S 元素理論値 元素分析値

【0445】実施例178

4-シクロペンチル-5-[4-エトキシカルボニルメ
 チル-3-ニトロフェニル]-2-エチルチアゾール
 （式（I）；R＝エチル、R₁＝シクロペンチル、R₂＝
 4-エトキシカルボニルメチル-3-ニトロフェニル）
 の合成

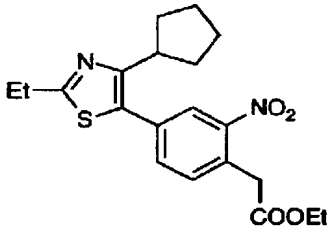
工程29）上記実施例177で得られた化合物（500
 mg）のジメチルスルホキシド（10ml）溶液に塩化
 リチウム（138mg）及び水（29mg）を加え、

3、5時間加熱還流した。その後、水を加え、酢酸エチ
 ルで抽出した。この抽出液を水、飽和食塩水で洗浄し、
 無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過、減圧濃縮を行っ
 た。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー
 （展開溶媒：ヘキサン：酢酸エチル＝5：1）で精製
 することにより油状物の表題化合物（408mg、収率
 96%）を得た。

【0446】

【表95】

表 9 5

実施例	化合物	融点	¹ H NMR (δ) ppm	IR cm ⁻¹	MS	元素分析
178		淡黄色油状物	CDCl ₃ , 300 MHz 1.29 (3H, t, J=7.5Hz) 1.40 (3H, t, J=7.5Hz) 1.6-1.7 (2H, m) 1.8-2.0 (6H, m) 3.03 (2H, q, J=7.5Hz) 3.09 (1H, m) 4.04 (2H, s) 4.30 (2H, q, J=7.5Hz) 7.39 (1H, d, J=8Hz) 7.59 (1H, dd, J=2, 8Hz) 8.12 (1H, d, J=2Hz)		FAB ⁺ 389 (MH ⁺)	C ₂₀ H ₂₄ N ₂ O ₄ S 元素理論値 元素分析値

【0447】実施例179

4-シクロペンチル-5-[4-(N-エトキシカルボ
 ニルメチルアミノ)-3-ニトロフェニル]-2-エチ
 ルチアゾール（式（I）；R＝エチル、R₁＝シクロペ
 ンチル、R₂＝4-(N-エトキシカルボニルメチルア
 ミノ)-3-ニトロフェニル）の合成

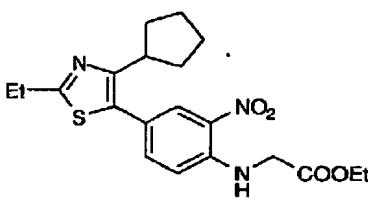
工程30）上記実施例1と同様にして得られた実施例3
 6の化合物（400mg）、グリシンエチルエステル塩
 酸塩（262mg）及び炭酸カリウム（518mg）の

ジメチルスルホキシド（5ml）懸濁液を100℃で1
 時間加熱攪拌し、反応液を水-酢酸エチルで抽出した。
 有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾
 燥し、濾過、減圧濃縮を行なった。得られた残渣をシリ
 カゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサ
 ン：酢酸エチル＝4：1）で精製することにより黄褐色
 固体の表題化合物（422mg、収率83%）を得た。

【0448】

【表96】

表 9 6

実施例	化合物	融点	¹ H NMR (δ) ppm	IR cm ⁻¹	MS	元素分析
179		85.5 - 87.5 °C 赤色結晶	CDCl ₃ , 300 MHz 1.34 (3H, t, J=7.1Hz) 1.39 (3H, t, J=7.5Hz) 1.6 (2H, m) 1.8-1.9 (6H, m) 3.00 (3H, m) 4.13 (2H, d, J=5.3Hz) 4.31 (2H, q, J=7.1Hz) 6.75 (1H, d, J=8.8Hz) 7.48 (1H, dd, J=2.2, 8.8Hz) 8.24 (1H, d, J=2.2Hz) 8.47 (1H, br t)	KBr 2966 1744 1630 1225 1167	FAB ⁺ 404	C ₂₀ H ₂₂ N ₂ O ₄ S 元素理論値 元素分析値

【0449】実施例180

4-シクロペンチル-2-エチル-5-[4-(2-オキソオキサゾリジン-3-イル)フェニル]チアゾール (式(I); R=エチル, R₁=シクロペンチル, R₂=4-(2-オキソオキサゾリジン-3-イル)フェニル) の合成

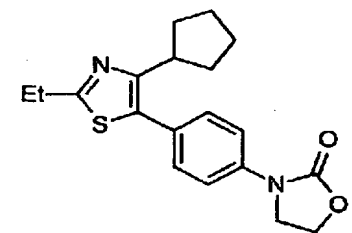
工程31) 上記実施例45で得られた化合物(125mg) 及びトリエチルアミン(0.1ml) のトルエン(3ml) 溶液に、氷冷中攪拌下、クロロ炭酸2-クロロエチル(80mg) を加え、30分間攪拌した。酢酸エチルを加えた後、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、濾過、減圧濃縮を行った。得られた

残渣をエタノール(3ml) に溶解し、室温中、水酸化カリウム(0.10g) のエタノール(2ml) 溶液を加え、70℃で5分間加熱した。この反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過、減圧濃縮を行った。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン:酢酸エチル=1:1) で精製することにより表題化合物(80mg、収率52%)を得た。

【0450】

【表97】

表 9 7

実施例	化合物	融点	¹ H NMR (δ) ppm	IR cm ⁻¹	MS	元素分析
180		105.0 - 106.0 °C 無色鱗片状結晶	CDCl ₃ , 300 MHz 1.39(3H,t,J=7.5Hz) 1.5-1.7(2H,m) 1.8-2.0(6H,m) 3.01(2H,q,J=7.5Hz) 3.11(1H,m) 4.08(1H,d,J=7.8Hz) 4.11(1H,d,J=6.6Hz) 4.50(1H,d,J=6.6Hz) 4.53(1H,d,J=7.8Hz) 7.40(2H,dd,J=2.1,6.6Hz) 7.58(2H,dd,J=2.1,6.6Hz)	KBr 2959 1746 1425 832	FAB ⁺ 343 (MH ⁺)	C ₁₉ H ₂₂ N ₂ O ₂ S 元素理論値 C 66.64 % H 6.48 % N 8.18 % 元素分析値 C 66.42 % H 6.56 % N 8.37 %

【0451】実施例181

4-シクロペンチル-2-エチル-5-(3-ヒドロ-2-オキソ-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)チアゾール (式(I); R=エチル, R₁=シクロペンチル, R₂=3-ヒドロ-2-オキソ-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル) の合成

工程32) 上記実施例45と同様にして得られた実施例51の化合物(6.11g) のテトラヒドロフラン(50ml) 溶液に、カルボジイミダゾール(5.16g) を加え、3時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮した

後、テトラヒドロフラン及びヘプタンを加え、析出した固体を濾取した。固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン:酢酸エチル=1:2) で精製し、得られた結晶をエタノールで再結晶することにより表題化合物(2.50g、収率38%)を得た。

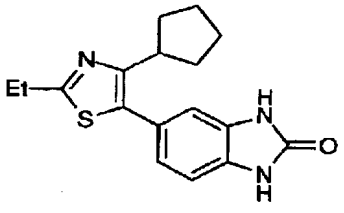
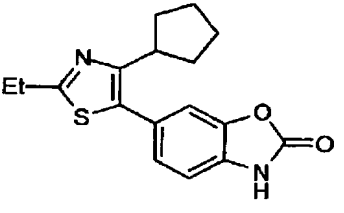
【0452】実施例182乃至187

実施例181と同様にして表98乃至表101の化合物を得た。

【0453】

【表98】

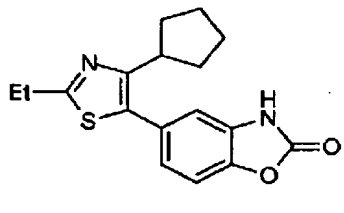
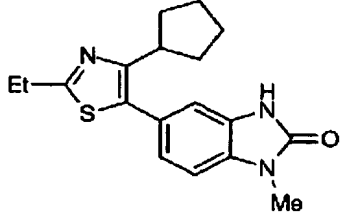
表 9 8

実施例	化合物	融点	¹ H NMR (δ) ppm	IR cm ⁻¹	MS	元素分析
181		252.0 - 253.5 °C 白色結晶	DMSO-d ₆ 300 MHz 1.30 (3H, t, J = 7.5Hz) 1.57 (2H, m) 1.78-1.85 (6H, m) 2.94 (2H, q, J = 7.5Hz) 3.11 (1H, m) 6.90-7.01 (3H, m) 10.64 (1H, br) 10.73 (1H, br)	KBr 3158 2957 2868 1697 774	FAB ⁺ 314 (MH ⁺)	C ₁₇ H ₁₉ N ₃ OS 元素理論値 C 65.15 % H 6.11 % N 13.41 % 元素分析値 C 65.03 % H 6.07 % N 13.31 %
182		201.0 - 202.0 °C 白色結晶	CDCl ₃ 300 MHz 1.39 (3H, t, J = 7.5Hz) 1.62 (2H, m) 1.87 (6H, m) 3.01 (2H, q, J = 7.5Hz) 3.08 (1H, m) 7.10 (1H, d, J = 8.1Hz) 7.18-7.24 (2H, m) 8.82 (1H, br)	KBr 2962 2872 2703 1774 1264 924	FAB ⁺ 315 (MH ⁺)	C ₁₇ H ₁₈ N ₂ O ₂ S 元素理論値 C 64.94 % H 5.77 % N 8.91 % 元素分析値 C 65.16 % H 5.79 % N 8.92 %

【0454】

【表99】

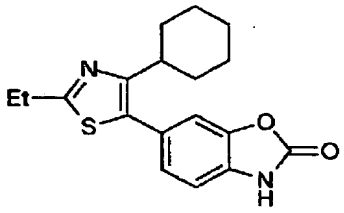
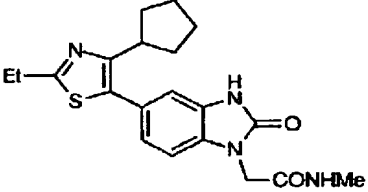
表 9 9

実施例	化合物	融点	¹ H NMR (δ) ppm	IR cm ⁻¹	MS	元素分析
183		アモルファス	CDCl ₃ 300 MHz 1.40(3H,t,J=7.5Hz) 1.5-2.0(8H,m) 3.0-3.2(3H,m) 7.1-7.2(2H,m) 7.26(1H,d,J=2.1Hz) 9.19(1H,s)	KBr 3206 2948 1783 1746 1467 1257	FAB ⁺ 315 (MH ⁺)	C ₁₇ H ₁₈ N ₂ O ₂ S 元素理論値 元素分析値
184		223.0 - 225.0 °C 無色針状晶	CDCl ₃ 300 MHz 1.42(3H,t,J=7.5Hz) 1.5-1.7(2H,m) 1.8-2.0(6H,m) 3.0-3.2(2H,m) 3.46(3H,s) 7.02(1H,d,J=8.1Hz) 7.1-7.2(2H,m) 9.59(1H,br)	KBr 2965 1710 1493 1389	FAB ⁺ 328 (MH ⁺)	C ₁₈ H ₂₁ N ₃ OS 元素理論値 元素分析値

【0455】

【表100】

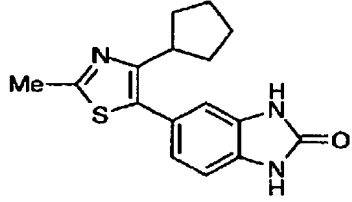
表100

実施例	化合物	融点	¹ H NMR (δ) ppm	IR cm ⁻¹	MS	元素分析
185		197.0 - 198.0 °C 白色結晶	CDCl ₃ 300 MHz 1.2-1.4 (3H, m) 1.40 (3H, t, J=7.7Hz) 1.7-1.9 (7H, m) 2.70 (1H, m) 3.02 (2H, q, J=7.7Hz) 7.12 (1H, d, J=8.0Hz) 7.18 (1H, dd, J=2.0, 8.0Hz) 7.23 (1H, d, J=2.0Hz) 9.18 (1H, s)	KBr 3116 2926 1761 1743 1484 1261 958	FAB ⁺ 329 (MH ⁺)	C ₂₃ H ₂₉ N ₃ O ₂ S 元素理論値 元素分析値
186		238.0 - 239.0 °C 無色結晶	DMSO-d ₆ 300 MHz 1.29(3H, t, J=7.5Hz) 1.5-1.7(2H, m) 1.7-1.9(6H, m) 2.60(3H, d, J=4.5Hz) 2.93(2H, q, J=7.5Hz) 3.10(1H, m) 4.40(2H, s) 6.8-7.0(3H, m) 8.06(1H, d, J=4.5Hz) 10.92(1H, s)	KBr 1731 1662 804	FAB ⁺ 385 (MH ⁺)	C ₂₀ H ₂₇ N ₃ O ₂ S 元素理論値 元素分析値

【0456】

【表101】

表101

実施例	化合物	融点	¹ H NMR (δ) ppm	IR cm ⁻¹	MS	元素分析
187		306.5 - 307.5 °C 白色結晶	DMSO-d ₆ 300 MHz 1.57 (2H, m) 1.78-1.85 (6H, m) 2.61 (3H, s) 3.10 (1H, m) 6.89-7.01 (3H, m) 10.63 (1H, br) 10.73 (1H, br)	KBr 3165 3016 2961 1702 782	FAB ⁺ 300 (MH ⁺)	C ₁₆ H ₁₇ N ₃ OS 元素理論値 元素分析値

【0457】実施例188

4-シクロペンチル-2-エチル-5-(3-ヒドロ-2-オキソ-1H-インドール-6-イル)チアゾール (式(1); R=エチル, R₁=シクロペンチル, R₂=3-ヒドロ-2-オキソ-1H-インドール-6-イル)の合成

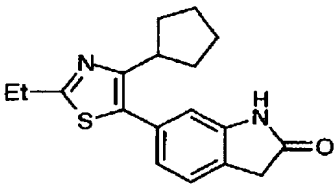
工程33) 上記実施例178で得られた化合物(398mg)の酢酸(15ml)溶液に、鉄粉(229mg)を加え、1時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮し

た後、飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。更に、有機層を飽和重曹水及び飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過、減圧濃縮を行なった。得られた残渣をクロロホルム-ヘキサンで結晶化することにより表題化合物(210mg、収率65%)を得た。

【0458】

【表102】

表102

実施例	化合物	融点	¹ H NMR (δ) ppm	IR cm ⁻¹	MS	元素分析
188		188.5 - 190.5 °C 淡赤色固体	CDCl ₃ , 300 MHz 1.39 (3H, t, J=7.6Hz) 1.6-1.7 (2H, m) 1.8-1.9 (6H, m) 3.01 (2H, q, J=7.6Hz) 3.12 (1H, m) 3.57 (2H, s) 6.88 (1H, s) 7.04 (1H, dd, J=1.3, 7.6Hz) 7.25 (1H, d, J=7.6Hz) 8.16 (1H, br s)	KBr 3165 2966 1714 1624 1452	FAB ⁺ 313	C ₁₈ H ₂₀ N ₂ O ₂ S 元素理論値 元素分析値

【0459】実施例189

4-シクロペンチル-2-エチル-5-(3,4-ジヒドロ-2-オキソ-1H-キノキサリン-7-イル)チアゾール(式(I); R=エチル, R₁=シクロペンチル, R₂=3,4-ジヒドロ-2-オキソ-1H-キノキサリン-7-イル)の合成

工程34) 上記実施例179で得られた化合物(138mg)のエタノール(5ml)溶液に、10%パラジウム炭素(15mg)を加え、水素ガス雰囲気下、室温で2時間攪拌した。反応液を濾過し、触媒を除いた後、減

圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル=1:

1)で精製することにより淡黄色固体の表題化合物(69mg、収率62%)を得た。

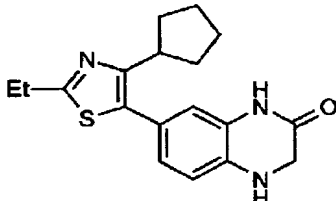
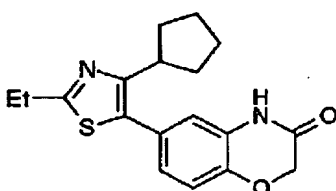
【0460】実施例190乃至193

実施例189と同様にして表103乃至表105の化合物を得た。

【0461】

【表103】

表103

実施例	化合物	融点	¹ H NMR (δ) ppm	IR cm ⁻¹	MS	元素分析
189		182.5 - 184.5 °C 淡黄色固体	CDCl ₃ , 300 MHz 1.37 (3H, t, J=7.6Hz) 1.6-1.7 (2H, m) 1.8-1.9 (6H, m) 2.99 (2H, q, J=7.6Hz) 3.09 (1H, m) 3.98 (1H, br s) 4.03 (2H, d, J=1.6Hz) 6.69 (1H, d, J=8.1Hz) 6.75 (1H, d, J=1.8Hz) 6.91 (1H, dd, J=1.8, 8.1Hz) 8.56 (1H, br s)	KBr 2943 1684 1504 1392 1291	FAB ⁺ 328	C ₁₈ H ₂₁ N ₃ O ₂ S 元素理論値 元素分析値
190		160.5 - 162.0 °C 無色結晶	CDCl ₃ , 300 MHz 1.38 (3H, t, J=7.6Hz) 1.5-1.7 (2H, m) 1.8-1.9 (6H, m) 2.9-3.1 (3H, m) 4.66 (2H, s) 6.83 (1H, s) 7.0 (2H, m) 8.75 (1H, br)	KBr 2956 1698 1495 1401 812	FAB ⁺ 329 (MH ⁺)	C ₁₈ H ₂₀ N ₂ O ₂ S 元素理論値 元素分析値

【0462】

【表104】

表104

実施例	化合物	融点	¹ H NMR (δ) ppm	IR cm ⁻¹	MS	元素分析
191		156.0 - 157.0 °C 白色固体	CDCl ₃ 300 MHz 1.38 (3H, t, J=7.6Hz) 1.6-1.7 (2H, m) 1.8-1.9 (6H, m) 2.90 (3H, s) 2.99 (2H, q, J=7.6Hz) 3.10 (1H, m) 3.83 (2H, s) 6.70 (1H, d, J=8.3Hz) 6.78 (1H, d, J=1.1Hz) 7.01 (1H, dd, J=1.1, 8.3Hz) 8.66 (1H, br s)	KBr 2955 1686 1525 1407 1290	FAB 340	C ₁₉ H ₂₃ N ₃ O 元素理論値 元素分析値
192		138.0 - 140.0 °C 白色固体	CDCl ₃ 300 MHz 1.38 (3H, t, J=7.6Hz) 1.5-1.6 (2H, m) 1.8-1.9 (6H, m) 2.88 (3H, s) 3.01 (2H, q, J=7.6Hz) 3.12 (1H, m) 4.00 (2H, s) 6.67 (1H, d, J=8.3Hz) 7.06 (1H, dd, J=1.9, 8.3Hz) 7.36 (1H, d, J=1.9Hz)	KBr 3103 2956 1664 1490 1452 1285	FAB 356	C ₁₉ H ₂₃ N ₃ O ₂ S 元素理論値 元素分析値

【0463】

【表105】

表105

実施例	化合物	融点	¹ H NMR (δ) ppm	IR cm ⁻¹	MS	元素分析
193		214.0 - 217.5 °C 赤色粉末	CDCl ₃ 300 MHz 1.42 (3H, t, J=7.2Hz) 1.6-1.7 (2H, m) 1.8-1.9 (6H, m) 3.04 (2H, q, J=7.2Hz) 3.18 (1H, m) 7.36 (1H, s) 7.39 (1H, d, J=7.8Hz) 7.90 (1H, d, J=7.8Hz) 8.33 (1H, s) 12.07 (1H, br s)	KBr 2694 1667 1614	FAB 326	C ₁₈ H ₁₉ N ₃ O 元素理論値 元素分析値

【0464】実施例194

4-シクロペンチル-2-エチル-5-(2,3-ジヒドロ-3-メチル-4-オキソベンゾ[1,3]オキサジン-7-イル)(式(I); R=エチル, R₁=シクロペンチル, R₂=2,3-ジヒドロ-3-メチル-4-オキソベンゾ[1,3]オキサジン-7-イル)の合成

工程35) 4-シクロペンチル-2-エチル-5-(3-ヒドロキシ-4-メチルカルバモイルフェニル)チアゾール(228mg)のギ酸(2ml)溶液にホルマリン(0.16ml)を加え、120°Cで2時間加熱した。溶液を減圧濃縮した後、クロロホルムを加え、飽和

重曹水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濾過、減圧濃縮を行った。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン:酢酸エチル=3:2)で精製し、粗生成物を得た。この粗生成物をエーテル-ヘキサンで結晶化させることにより表題化合物(207mg、収率88%)を得た。

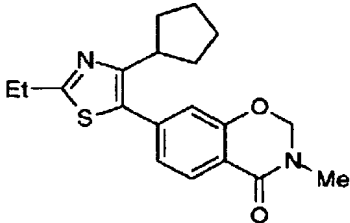
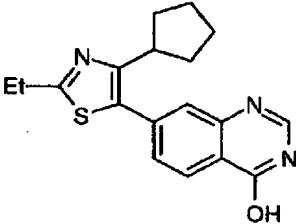
【0465】実施例195乃至197

実施例194と同様にして表106乃至表107の化合物を得た。

【0466】

【表106】

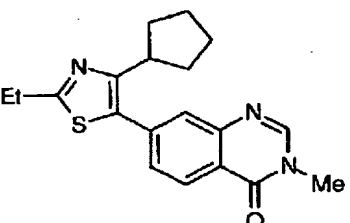
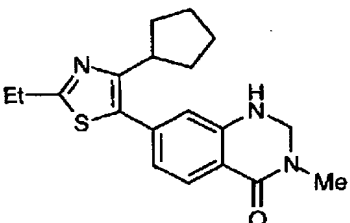
表 106

実施例	化合物	融点	¹ H NMR (δ) ppm	IR cm ⁻¹	MS	元素分析
194		白色粉末	CDCl ₃ 300 MHz 1.39 (3H, t, J=7.6Hz) 1.5-1.7 (2H, m) 1.8-2.0 (6H, m) 3.01 (2H, q, J=7.6Hz) 3.1-3.2 (4H, m) 5.21 (2H, s) 6.99 (1H, d, J=1.3Hz) 7.13 (1H, dd, J=1.3, 8.0Hz) 7.97 (1H, d, J=8.0Hz)	KBr 2951 1660 1613 1487 1425 1117	FAB ⁺ 343 (MH ⁺)	C ₁₉ H ₂₃ N ₂ O ₂ S 元素理論値 元素分析値
195		205.0 - 208.0 °C 白色粉末	CDCl ₃ 300 MHz 1.42 (3H, t, J=7.6Hz) 1.5-2.0 (8H, m) 3.04 (2H, q, J=7.6Hz) 3.23 (1H, m) 7.56 (1H, dd, J=1.6, 8.3Hz) 7.79 (1H, d, J=1.6Hz) 8.16 (1H, s) 8.32 (1H, d, J=8.3Hz)		FAB ⁺ 326 (MH ⁺)	C ₁₉ H ₁₉ N ₂ O ₃ S 元素理論値 元素分析値

【0467】

【表107】

表 107

実施例	化合物	融点	¹ H NMR (δ) ppm	IR cm ⁻¹	MS	元素分析
196		153.0 - 155.0 °C 白色粉末	CDCl ₃ 300 MHz 1.41 (3H, t, J=7.6Hz) 1.5-1.7 (2H, m) 1.8-2.0 (6H, m) 3.04 (2H, q, J=7.6Hz) 3.22 (1H, m) 3.62 (3H, s) 7.52 (1H, dd, J=1.8, 7.9Hz) 7.73 (1H, d, J=1.8Hz) 8.07 (1H, s) 8.33 (1H, d, J=7.9Hz)	KBr 2948 2864 1677 1615 1331 786	FAB ⁺ 340 (MH ⁺)	C ₁₉ H ₂₃ N ₂ O ₃ S 元素理論値 元素分析値
197		178.0 - 179.0 °C 白色粉末	CDCl ₃ 300 MHz 1.38 (3H, t, J=7.6Hz) 1.5-1.7 (2H, m) 1.8-2.0 (6H, m) 3.00 (2H, q, J=7.6Hz) 3.10 (3H, s) 3.16 (1H, m) 4.34 (1H, s) 4.66 (2H, s) 6.68 (1H, d, J=1.5Hz) 6.91 (1H, dd, J=1.5, 8.0Hz) 7.96 (1H, d, J=8.0Hz)	KBr 3240 2961 1630 1618 1470 1321 1181 1044 938 880 778	FAB ⁺ 342 (MH ⁺)	C ₁₉ H ₂₃ N ₂ O ₃ S 元素理論値 元素分析値

【0468】実施例198

5-(4-カルバモイルフェニル)-4-シクロペンチル-2-ヒドロキシメチルチアゾール(式(1); R=ヒドロキシメチル、R₁=シクロペンチル、R₂=4-カルバモイルフェニル)の合成
 工程36) 上記実施例114と同様にして得られた実施例143の化合物(5.71g)に30%臭化水素-酢

酸(80ml)を加え、90℃で3時間加熱した。反応液を減圧濃縮した後、クロロホルム-水で抽出した。有機層を水、飽和重曹水及び飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過、減圧濃縮を行なった。得られた残渣をエタノール(15ml)-ジメチルスルホキシド(25ml)の混合溶液に溶かし、酢酸カリウム(4.3g)を加え、100℃で10時間加熱攪拌し

た。反応液を減圧濃縮した後、テトラヒドロフラン（50ml）、エタノール（50ml）及び4N水酸化ナトリウム水溶液（5ml）を加え、室温で1時間撹拌した。減圧濃縮した後、残渣に氷水を加え、析出した結晶を濾取した。この結晶をメタノールで再結晶することにより白色結晶の表題化合物（3.43g、収率78%）

を得た。

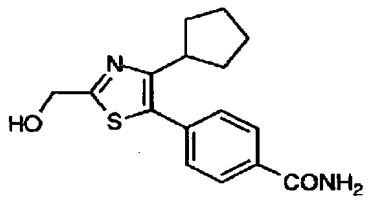
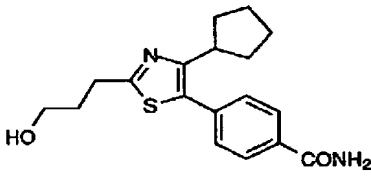
【0469】実施例199

実施例198と同様にして表108の化合物を得た。

【0470】

【表108】

表108

実施例	化合物	融点	¹ H NMR (δ) ppm	IR cm ⁻¹	MS	元素分析
198		187.0 - 187.5 °C 淡黄色結晶	DMSO-d ₆ 300 MHz 1.58 (2H, m) 1.77-1.92 (6H, m) 3.14 (1H, m) 4.72 (2H, d, J = 6.0Hz) 6.06 (1H, t, J = 6.0Hz) 7.42 (1H, br) 7.48 (2H, d, J = 8.1Hz) 7.95 (2H, d, J = 8.1Hz) 8.02 (1H, br)	KBr 3389 3205 2957 1672 1617	FAB ⁺ 303 (MH ⁺)	C ₁₉ H ₁₉ N ₂ O ₂ S 元素理論値 C 63.55 % H 6.00 % N 9.264 % 元素分析値 C 63.40 % H 5.92 % N 9.18 %
199		188.5 - 190.0 °C 白色結晶	DMSO-d ₆ 300 MHz 1.58 (2H, m) 1.78-1.99 (8H, m) 2.99 (2H, t, J = 8.1Hz) 3.13 (1H, m) 3.51 (2H, m) 4.57 (1H, t, J = 5.1Hz) 7.41 (1H, br) 7.47 (2H, d, J = 8.4Hz) 7.94 (2H, d, J = 8.4Hz) 8.01 (1H, br)	KBr 3479 3342 3144 2938 2864 1662 1609 1418	FAB ⁺ 331 (MH ⁺)	C ₁₉ H ₂₁ N ₂ O ₂ S 元素理論値 元素分析値

【0471】実施例200

5-(4-アセトキシ-3-ジアセチルアミノフェニル)-4-シクロペンチル-2-エチルチアゾール（式（I）；R=エチル、R₁=シクロペンチル、R₂=4-アセトキシ-3-ジアセチルアミノフェニル）の合成
上記実施例1と同様にして得られた実施例19の化合物を用いて、工程11）及び工程13）を行うことにより表題化合物を得た。

【0472】実施例201

5-(3-アミノ-4-カルボキシフェニル)-4-シクロペンチル-2-エチルチアゾール（式（I）；R=エチル、R₁=シクロペンチル、R₂=3-アミノ-4-カルボキシフェニル）の合成
上記実施例1と同様にして得られた実施例21の化合物を用いて、工程11）及び工程21）を行うことにより表題化合物を得た。

【0473】実施例202

5-(3-アミノ-4-カルバモイルフェニル)-4-シクロペンチル-2-エチルチアゾール（式（I）；R=エチル、R₁=シクロペンチル、R₂=3-アミノ-4-カルバモイルフェニル）の合成
上記実施例201で得られた化合物を用いて、工程22）を行うことにより表題化合物を得た。

【0474】実施例203

5-(3-アミノ-4-シアノフェニル)-4-シクロペンチル-2-エチルチアゾール（式（I）；R=エチル、R₁=シクロペンチル、R₂=3-アミノ-4-シアノフェニル）の合成
上記実施例202で得られた化合物を用いて、工程23）を行うことにより表題化合物を得た。

【0475】実施例204

5-(3-アセチルアミノ-4-ヒドロキシフェニル)-4-シクロペンチル-2-エチルチアゾール（式（I）；R=エチル、R₁=シクロペンチル、R₂=3-アセチルアミノ-4-ヒドロキシフェニル）の合成
上記実施例1と同様にして得られた実施例19の化合物を用いて、工程11）、工程13）及び工程18）を行うことにより表題化合物を得た。

【0476】実施例205

5-(3-アセチルアミノ-4-カルバモイルメトキシフェニル)-4-シクロペンチル-2-エチルチアゾール（式（I）；R=エチル、R₁=シクロペンチル、R₂=3-アセチルアミノ-4-カルバモイルメトキシフェニル）の合成
上記実施例204で得られた化合物を用いて、工程19）乃至工程20）を行うことにより表題化合物を得た。

た。

【0477】実施例206

5-(3-アセチルアミノ-4-カルバモイルメトキシフェニル)-4-シクロペンチル-2-メチルチアゾール(式(I); R=メチル, R₁=シクロペンチル, R₂=3-アセチルアミノ-4-カルバモイルメトキシフェニル)の合成

5-(4-アセトキシ-3-ニトロフェニル)-4-シクロペンチル-2-メチルチアゾールを用いて、工程11)、工程13)及び工程18)乃至工程20)を行うことにより表題化合物を得た。

【0478】実施例207

5-(3-カルバモイルメチル-2-オキソベンゾオキサゾール-6-イル)-4-シクロペンチル-2-エチルチアゾール(式(I); R=エチル, R₁=シクロペンチル, R₂=3-カルバモイルメチル-2-オキソベンゾオキサゾール-6-イル)の合成

上記実施例181と同様にして得られた実施例182の化合物を用いて、工程16)及び工程20)を行うことにより表題化合物を得た。

【0479】実施例208

5-(4-カルボキシ-3-ヒドロキシフェニル)-4-シクロペンチル-2-エチルチアゾール(式(I); R=エチル, R₁=シクロペンチル, R₂=4-カルボキシ-3-ヒドロキシフェニル)の合成

5-(3-アセトキシ-4-メトキシカルボニルフェニル)-4-シクロペンチル-2-エチルチアゾールを用いて、工程18)及び工程21)を行うことにより表題化合物を得た。

【0480】実施例209

5-(4-カルバモイル-3-ヒドロキシフェニル)-4-シクロペンチル-2-エチルチアゾール(式(I); R=エチル, R₁=シクロペンチル, R₂=4-カルバモイル-3-ヒドロキシフェニル)の合成

上記実施例208で得られた化合物を用いて、工程22)を行うことにより表題化合物を得た。

【0481】実施例210

4-シクロペンチル-5-(4-シアノ-3-ヒドロキシフェニル)-2-エチルチアゾール(式(I); R=エチル, R₁=シクロペンチル, R₂=4-シアノ-3-ヒドロキシフェニル)の合成

上記実施例209で得られた化合物を用いて、工程23)を行うことにより表題化合物を得た。

【0482】実施例211

5-(3-オキソ-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-7-イル)-4-シクロペンチル-2-エチルチアゾール(式(I); R=エチル, R₁=シクロペンチル, R₂=3-オキソ-4H-ベンゾ[1,4]オキサジン-7-イル)の合成

4-シクロペンチル-2-エチル-5-(3-ヒドロキ

シ-4-ニトロフェニル)チアゾールを用いて、工程19)及び工程34)を行うことにより表題化合物を得た。

【0483】実施例212

5-(4-アミノ-3-カルバモイルメトキシフェニル)-4-シクロペンチル-2-エチルチアゾール(式(I); R=エチル, R₁=シクロペンチル, R₂=4-アミノ-3-カルバモイルメトキシフェニル)の合成
上記実施例96と同様にして得られた実施例107の化合物を用いて、工程11)を行うことにより表題化合物を得た。

【0484】実施例213

5-(3-アミノ-4-カルバモイルメトキシフェニル)-4-シクロペンチル-2-エチルチアゾール(式(I); R=エチル, R₁=シクロペンチル, R₂=3-アミノ-4-カルバモイルメトキシフェニル)の合成
上記実施例79と同様にして得られた実施例84の化合物を用いて、工程19)、工程20)及び工程11)を行うことにより表題化合物を得た。

【0485】実施例214

5-[4-[N-(カルボキシメチル)カルバモイル]フェニル]-4-シクロペンチル-2-エチルチアゾール(式(I); R=エチル, R₁=シクロペンチル, R₂=4-[N-(カルボキシメチル)カルバモイル]フェニル)の合成

上記実施例114と同様にして得られた実施例130の化合物を用いて、工程21)を行うことにより表題化合物を得た。

【0486】実施例215

5-[4-[N-(2-カルバモイル-1-カルボキシエチル)カルバモイル]フェニル]-4-シクロペンチル-2-エチルチアゾール(式(I); R=エチル, R₁=シクロペンチル, R₂=4-[N-(カルボキシメチル)カルバモイル]フェニル)の合成

上記実施例114と同様にして得られた実施例141の化合物を用いて、工程21)を行うことにより表題化合物を得た。

【0487】実施例216

5-[4-(N-カルバモイルメトキシアセトイミドイル)フェニル]-4-シクロペンチル-2-エチルチアゾール(式(I); R=エチル, R₁=シクロペンチル, R₂=4-(N-カルバモイルメトキシアセトイミドイル)フェニル)の合成

上記実施例166で得られた化合物を用いて、工程27)及び工程20)を行うことにより表題化合物を得た。

【0488】実施例217

4-シクロペンチル-5-(4-シアノフェニル)-2-ヒドロキシメチルフェニル(式(I); R=ヒドロキシメチル, R₁=シクロペンチル, R₂=4-シアノフェ

ニル)の合成

上記実施例198で得られた化合物を用いて、工程23)を行うことにより表題化合物を得た。

【0489】実施例218

4-シクロペンチル-5-[4-(N-ヒドロキシアミジノ)フェニル]-2-ヒドロキシメチルフェニル(式(1); R=ヒドロキシメチル、R₁=シクロペンチル、R₂=4-シアノフェニル)の合成

上記実施例217で得られた化合物を用いて、工程24)を行うことにより表題化合物を得た。

【0490】実施例219

5-(2-オキソ-2H-ベンゾオキサゾール-6-イ

ル)-4-シクロペンチル-2-ヒドロキシメチルフェニル(式(1); R=ヒドロキシメチル、R₁=シクロペンチル、R₂=2-オキソ-2H-ベンゾオキサゾール-6-イル)の合成

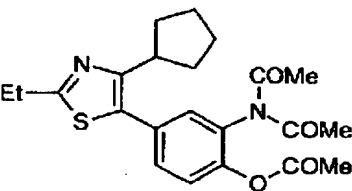
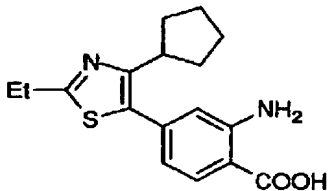
5-(4-アミノ-3-ヒドロキシフェニル)-4-シクロペンチル-2-ヒドロキシメチルチアゾールを用いて、工程32)を行うことにより表題化合物を得た。

【0491】なお、実施例200乃至219で得られた化合物を表109乃至表118に示す。

【0492】

【表109】

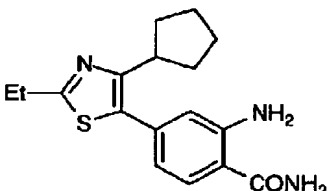
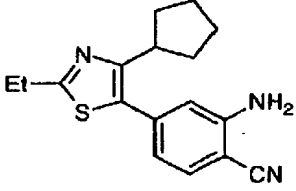
表 109

実施例	化合物	融点	¹ H NMR (δ) ppm	IR cm ⁻¹	MS	元素分析
200		白色固体	CDCl ₃ , 300 MHz 1.39 (3H, t, J=7.5Hz) 1.6 (2H, m) 1.8-1.9 (6H, m) 2.28 (3H, s) 2.33 (6H, s) 3.01 (2H, t, J=7.5Hz) 3.09 (1H, m) 7.22 (1H, d, J=2Hz) 7.31 (1H, d, J=8.4Hz) 7.46 (1H, dd, J=2, 8.4Hz)		FAB ⁺ 415 (MH ⁺)	C ₂₂ H ₂₀ N ₂ O ₂ S 元素理論値 元素分析値
201		215.0 - 217.0 °C 白色粉末	CDCl ₃ , 300 MHz 1.39 (3H, t, J=7.7Hz) 1.5-1.7 (2H, m) 1.8-2.0 (6H, m) 3.02 (2H, q, J=7.7Hz) 3.21 (1H, m) 6.69 (1H, d, J=1.5Hz) 6.71 (1H, dd, J=1.5, 8.2Hz) 7.95 (1H, d, J=8.2Hz)		FAB ⁺ 317 (MH ⁺)	C ₁₇ H ₂₀ N ₂ O ₂ S 元素理論値 元素分析値

【0493】

【表110】

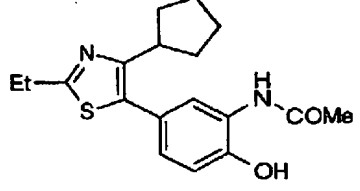
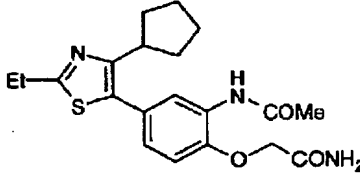
表 110

実施例	化合物	融点	¹ H NMR (δ) ppm	IR cm ⁻¹	MS	元素分析
202		192.0 - 194.0 °C 淡黄色粉末	CDCl ₃ 300 MHz 1.38 (3H, t, J=7.7Hz) 1.5-1.7 (2H, m) 1.8-2.0 (6H, m) 3.00 (2H, q, J=7.7Hz) 3.18 (1H, m) 5.79 (4H, bs) 6.6-6.7 (2H, m) 7.38 (1H, d, J=8.1Hz)		FAB ⁺ 316 (MH ⁺)	C ₁₇ H ₂₁ N ₃ OS 元素理論値 元素分析値
203		141.0 - 142.0 °C 白色粉末	CDCl ₃ 300 MHz 1.38 (3H, t, J=7.6Hz) 1.5-1.7 (2H, m) 1.8-2.0 (6H, m) 3.00 (2H, q, J=7.6Hz) 3.13 (1H, m) 4.46 (2H, bs) 6.74 (1H, d, J=1.5Hz) 6.77 (1H, dd, J=1.5, 8.0Hz) 7.67 (1H, d, J=8.0Hz)	KBr 3341 2964 2214 1645 1605 1555 1475 1428 1323 807	FAB ⁺ 298 (MH ⁺)	C ₁₇ H ₂₀ N ₃ S 元素理論値 C 68.65 % H 6.44 % N 14.13 % 元素分析値 C 68.56 % H 6.52 % N 14.19 %

【0494】

【表 111】

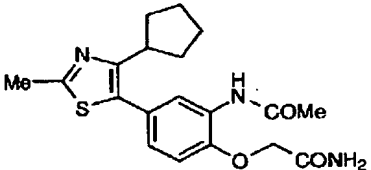
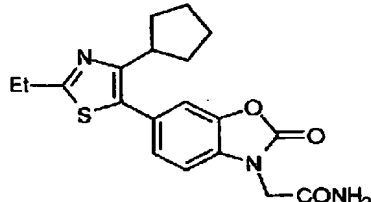
表 111

実施例	化合物	融点	¹ H NMR (δ) ppm	IR cm ⁻¹	MS	元素分析
204		白色固体	CDCl ₃ 300 MHz 1.37 (3H, t, J=7.5Hz) 1.6 (2H, m) 1.8-1.9 (6H, m) 2.29 (3H, s) 2.99 (2H, t, J=7.5Hz) 3.09 (1H, m) 7.03 (1H, d, J=8.4Hz) 7.07-7.14 (2H, m) 7.63 (1H, br s) 8.93 (1H, br s)		FAB ⁺ 331 (MH ⁺)	C ₁₈ H ₂₂ N ₂ O ₂ S 元素理論値 元素分析値
205		白色固体	DMSO-d ₆ 300 MHz 1.28 (3H, t, J=7.5Hz) 1.5-1.6 (2H, m) 1.7-1.9 (6H, m) 2.92 (2H, t, J=7.5Hz) 3.13 (1H, m) 7.05 (1H, s) 7.86 (1H, s) 8.05 (1H, s) 9.45 (1H, s)		FAB ⁺ 388 (MH ⁺)	C ₂₀ H ₂₅ N ₃ O ₃ S 元素理論値 元素分析値

【0495】

【表 112】

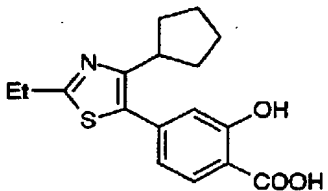
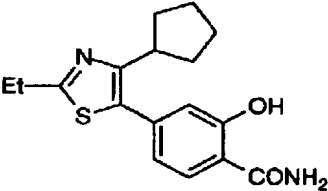
表 112

実施例	化合物	融点	¹ H NMR (δ) ppm	IR cm ⁻¹	MS	元素分析
206		241.5 - 243.5 °C 白色結晶	DMSO-d ₆ 300 MHz 1.57 (2H, m) 1.77-1.88 (6H, m) 2.13 (3H, s) 2.61 (3H, s) 3.13 (1H, m) 4.53 (2H, s) 7.05 (2H, m) 7.52 (1H, br) 7.87 (1H, br) 8.06 (1H, m) 9.47 (1H, br)	KBr 3416 3288 2956 1690 1675 1655 1492	FAB ⁺ 374 (MH ⁺)	C ₁₉ H ₂₃ N ₃ O ₃ S 元素理論値 元素分析値
207		198.5 - 199.5 °C 白色結晶	DMSO-d ₆ 300 MHz 1.30 (3H, t, J = 7.5Hz) 1.57 (2H, m) 1.76-1.89 (6H, m) 2.95 (2H, q, J = 7.5Hz) 3.07 (1H, m) 4.46 (2H, s) 7.20-7.24 (2H, m) 7.38 (2H, m) 7.76 (1H, br)	KBr 3308 3082 2946 1782 1689	FAB ⁺ 372 (MH ⁺)	C ₁₉ H ₂₁ N ₃ O ₃ S 元素理論値 元素分析値

【0496】

【表 113】

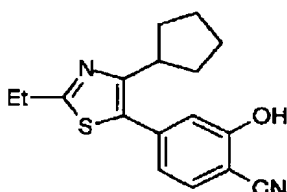
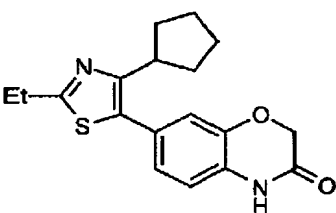
表 113

実施例	化合物	融点	¹ H NMR (δ) ppm	IR cm ⁻¹	MS	元素分析
208		204.0 - 208.0 °C 淡黄色粉末	DMSO-d ₆ 300 MHz 1.29 (3H, t, J=7.6 Hz) 1.5-1.7 (2H, m) 1.7-2.0 (6H, m) 2.96 (2H, q, J=7.6Hz) 3.16 (1H, m) 6.93 (1H, d, J=1.7Hz) 6.95 (1H, dd, J=1.7, 8.1Hz) 7.83 (1H, d, J=8.1 Hz)		FAB ⁺ 318 (MH ⁺)	C ₁₇ H ₁₉ NO ₃ S 元素理論値 元素分析値
209		153.0 - 156.0 °C 白色粉末	CDCl ₃ 300 MHz 1.39 (3H, t, J=7.6Hz) 1.5-1.7 (2H, m) 1.8-2.0 (6H, m) 3.01 (2H, q, J=7.6Hz) 3.18 (1H, m) 6.01 (2H, bs) 6.90 (1H, dd, J=1.8, 8.1Hz) 7.04 (1H, d, J=1.8Hz) 7.40 (1H, d, 8.1Hz)		FAB ⁺ 317 (MH ⁺)	C ₁₇ H ₂₀ N ₂ O ₂ S 元素理論値 元素分析値

【0497】

【表 114】


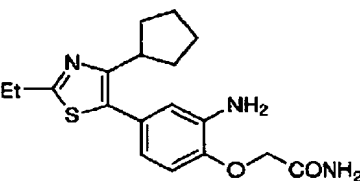
表 114

実施例	化合物	融点	¹ H NMR (δ) ppm	IR cm ⁻¹	MS	元素分析
210		171.0 - 173.0 °C 白色粉末	CDCl ₃ , 300 MHz 1.39 (3H, t, J=7.6Hz) 1.5-1.7 (2H, m) 1.8-1.9 (6H, m) 3.02 (2H, q, J=7.6Hz) 3.11 (1H, m) 6.9-7.0 (2H, m) 7.54 (1H, d, J=8.0Hz) 7.67 (1H, bs)	KBr 2964 2870 2226 1610 1420 867	FAB ⁺ 299 (MH ⁺)	C ₁₇ H ₁₆ N ₂ O ₂ S 元素理論値 元素分析値
211		152.0 - 154.0 °C 白色結晶	CDCl ₃ , 300 MHz 1.38 (3H, t, J=7.5Hz) 1.62 (2H, m) 1.87 (6H, m) 3.00 (2H, q, J=7.5Hz) 3.11 (1H, m) 4.67 (2H, s) 6.85 (1H, d, J=7.9Hz) 6.97-7.01 (2H, m) 8.56 (1H, br)	KBr 2930 2870 1699 1510 823	FAB ⁺ 329 (MH ⁺)	C ₁₈ H ₁₈ N ₂ O ₃ S 元素理論値 元素分析値

【0498】

【表115】

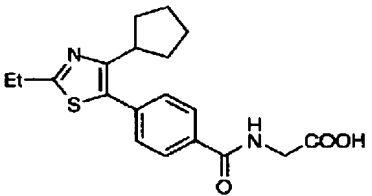
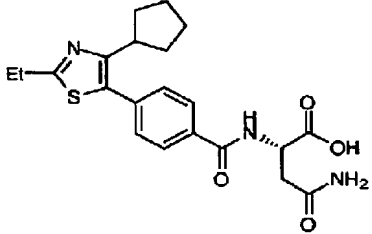
表 115

実施例	化合物	融点	¹ H NMR (δ) ppm	IR cm ⁻¹	MS	元素分析
212		97.5 - 98.5 °C 淡黄色結晶	CDCl ₃ , 300 MHz 1.37 (3H, t, J=7.5Hz) 1.60 (2H, m) 1.86 (6H, m) 2.99 (2H, q, J=7.5Hz) 3.08 (1H, m) 3.93 (2H, br) 4.58 (2H, s) 5.70 (1H, br) 6.57 (1H, br) 6.77 (1H, d, J=8.1Hz) 6.82 (1H, d, J=1.8Hz) 6.91 (1H, dd, J=8.1, 1.8Hz)	KBr 3350 2956 2867 1679 1624 1510 1185	FAB ⁺ 346 (MH ⁺)	C ₁₈ H ₂₃ N ₃ O ₂ S 元素理論値 元素分析値
213		151.0 - 153.0 °C 無色鱗片状結晶	CDCl ₃ , 300 MHz 1.37(3H,t,J=7.5Hz) 1.5-1.9(8H,m) 2.99(2H,q,J=7.5Hz) 3.13(1H,m) 3.9(2H,br) 4.60(2H,s) 5.8(1H,br) 6.6(1H,br) 6.7-6.9(3H,m)	KBr 1676 1615 1512 1229 1193 798	FAB ⁺ 346 (MH ⁺)	C ₁₈ H ₂₃ N ₃ O ₂ S 元素理論値 元素分析値

【0499】

【表116】

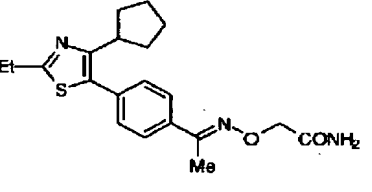
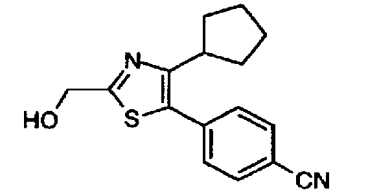
表 116

実施例	化合物	融点	¹ H NMR (δ) ppm	IR cm ⁻¹	MS	元素分析
214		197.0 - 199.0 °C 白色粉末	DMSO-d ₆ 300 MHz 1.30 (3H, t, J=7.6Hz) 1.5-1.7 (2H, m) 1.8-2.0 (6H, m) 2.96 (2H, q, J=7.6Hz) 3.12 (1H, m) 3.93 (2H, d, J=5.8Hz) 7.50 (2H, d, J=8.4Hz) 7.93 (2H, d, J=8.4Hz) 8.87 (1H, t, J=5.8Hz) 12.60 (1H, bs)		FAB ⁺ 359 (MH ⁺)	C ₁₉ H ₂₂ N ₂ O ₃ S 元素理論値 元素分析値
215		191.0 - 192.5 °C 白色固体	DMSO-d ₆ 300 MHz 1.31 (3H, t, J=7.5Hz) 1.5-1.6 (2H, m) 1.8-1.9 (6H, m) 2.6-2.7 (2H, m) 2.97 (2H, q, J=7.5Hz) 3.13 (1H, m) 4.74 (1H, m) 6.93 (1H, s) 7.38 (1H, s) 7.50 (2H, d, J=8.4Hz) 7.90 (2H, d, J=8.4Hz) 8.70 (1H, d, J=7.5Hz) 12.65 (1H, br s)	KBr 3339 2965 1669 1607 1535 1194	FAB ⁺ 416	C ₂₁ H ₂₃ N ₃ O ₃ S 元素理論値 元素分析値

【0500】

【表 117】

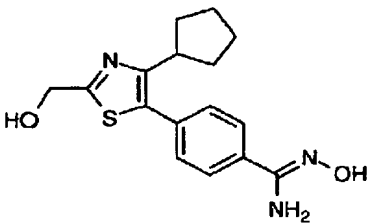
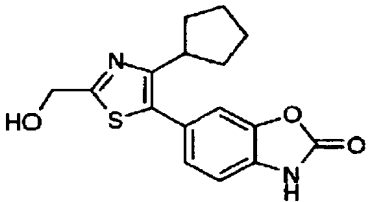
表 117

実施例	化合物	融点	¹ H NMR (δ) ppm	IR cm ⁻¹	MS	元素分析
216		112.0 - 115.0 °C 無色結晶	CDCl ₃ 300 MHz 1.40 (3H, t, J=7.5Hz) 1.5-1.7 (2H, m) 1.8-2.0 (6H, m) 2.34 (3H, s) 3.01 (2H, q, J=7.5Hz) 3.14 (1H, m) 4.69 (2H, s) 5.71 (1H, br) 6.21 (1H, br) 7.41 (2H, dd, J=1.8, 6.6Hz) 7.70 (2H, dd, J=1.8, 6.6Hz)	KBr 1672 1063 934	FAB ⁺ 372 (MH)	C ₂₀ H ₂₃ N ₂ O ₃ S 元素理論値 元素分析値
217		138.0 - 138.5 °C 無色結晶	CDCl ₃ 300 MHz 1.5-1.7 (2H, m) 1.8-2.0 (6H, m) 2.90 (1H, t, J=5.7Hz) 3.12 (1H, m) 4.94 (2H, d, J=5.7Hz) 7.50 (2H, dd, J=2.1, 6.6Hz) 7.71 (2H, dd, J=2.1, 6.6Hz)	KBr 3143 1601 1531 1331 1188 1075	FAB ⁺ 285 (MH)	C ₁₆ H ₁₆ N ₂ O ₂ S 元素理論値 元素分析値

【0501】

【表 118】

表 118

実施例	化合物	融点	¹ H NMR (δ) ppm	IR cm ⁻¹	MS	元素分析
218		無色結晶	DMSO-d ₆ 300 MHz 1.5-1.6 (2H, m) 1.7-1.9 (6H, m) 3.1 (1H, m) 4.69 (2H, d, J=5.7Hz) 5.85 (2H, s) 6.02 (1H, t, J=5.7Hz) 7.40 (2H, d, J=8.4Hz) 7.74 (2H, d, J=8.4Hz) 9.71 (1H, s)	KBr 1649 1073 1038 955	FAB ⁺ 318 (MH ⁺)	C ₁₆ H ₁₉ N ₃ O ₂ S 元素理論値 元素分析値
219		白色粉末	DMSO-d ₆ 300 MHz 1.5-1.7 (2H, m) 1.7-2.0 (6H, m) 3.09 (1H, m) 4.69 (2H, s) 6.02 (1H, br s) 7.17 (2H, d, J=1.2Hz) 7.31 (1H, s) 11.77 (1H, s)		FAB ⁺ 317 (MH ⁺)	C ₁₆ H ₁₉ N ₃ O ₃ S 元素理論値 元素分析値

【0502】次に、本発明化合物のTNF- α 及びIFN- γ 産生阻害作用について行った試験結果を示す。

(試験例1)：ヒト末梢血単核球(PBMC: peripheral blood mononuclear cell)からのサイトカイン産生抑制作用

(1) ヒトPBMCの分離と培養

ヒト血液からmono-poly resolving medium (大日本製薬)を用いて、PBMC画分を分離した。このPBMCを5%FCS/RPMI 1640培地で培養し、その後、試験化合物を最終濃度(0.001~10 μ M)で加え、更にLPS(リボポリサッカライド)を最終濃度が10 μ g/mlになるように加えた。20時間インキュベートした上清を分取し、-40℃にて冷凍保存した。また、同様のPBMCにconA(コンカナバリンA)を最終濃度10 μ g/mlになるように加え、15時間インキュベートした上清を分取し、-40℃で冷凍保存した。

【0503】(2) サイトカインの測定

実験当日、上清解凍し、サイトカインの産生量をELISA法で測定した。このとき、TNF- α は[(h)TNF- α] human, ELISA system (Amersham)を、IL-6は[(h)IL-6] human, ELISA system (Amersham)

m)を、IL-1 β はhuman IL-1 β immunoassay (R&D systems)を、IL-8はhuman IL-8 immunoassay (R&D systems) (以上LPS刺激)を、IFN- γ は[(h)IFN- γ] human, ELISA system (Amersham) (以上conA刺激)を用いて測定した。方法はそれぞれのキットの測定方法に従い行った。結果はIC₅₀で示した。結果を表119乃至表122に示した。

【0504】試験例2：LPS刺激によるin vivo TNF- α 産生阻害作用

5週齢の雄性ICRマウスに、0.5%CMC-Na(カルボキシメチルセルロースナトリウム)で懸濁させた試験化合物を10mg/kgの用量で経口投与し、更に経口投与の1時間後に0.01mg/kgの用量でLPSを静脈内投与した。そして、LPS投与の1時間後に眼底より採血し、遠心分離した後、血漿中のTNF- α をELISA法(Genzyme)にて測定した。試験化合物投与群のTNF- α 阻害率を%阻害で示した。結果を表119乃至表122に示した。

【0505】

【表119】

表119 試験例1及び2
(in vitro及びin vivoにおけるTNF- α 等産生阻害活性)

実施例	ヒト末梢血単核球からのサイトカイン産生阻害活性					in vivoTNF- α 産生阻害活性 [LPS刺激] %阻害 (10mg/kg,p.o.)
	IC ₅₀ (μ M) LPS刺激				IC ₅₀ (μ M) [CmA刺激]	
	TNF- α	IL-1	IL-6	IL-8	IFN- γ	
12	0.44					77
13	0.45					81
14	0.42					76
34	0.88					
39	0.27					86
41	0.59					
42	0.46					50
44	0.15					
45	0.29					74
50	0.17					53
59	0.11					
62	0.57					
63	0.33					
65	0.31					53
66	0.05	> 10	> 10	> 10		82
67	0.21					80
68	0.19					
70	0.6					53
71	0.5					
73	0.1	> 10	> 10	> 10	0.097	74

【0506】

【表120】

表120 試験例1及び2
(in vitro及びin vivoにおけるTNF- α 等産生阻害活性)

実施例	ヒト末梢血単核球からのサイトカイン産生阻害活性					in vivo TNF- α 産生阻害活性 [LPS刺激] %阻害 (10mg/kg, p.o.)
	IC ₅₀ (μ M) LPS刺激				IC ₅₀ (μ M) [ConA刺激]	
	TNF- α	IL-1	IL-6	IL-8	IFN- γ	
76	0.14					65
77	0.49					
78	0.35					
79	0.24					62
95	0.67					55
96	0.083					80
99	0.37					54
100	0.1					76
101	0.23					83
102	0.71					
103	0.07					84
104	0.24					
106	0.43					
107	0.25					
108	0.65					71
114	0.035					80
116	0.35					78
117	0.2					75
118	0.63					87
119	0.18					59

【0507】

【表121】

表121 試験例1及び2
(in vitro及びin vivoにおけるTNF- α 等産生阻害活性)

実施例	ヒト末梢血単核球からのサイトカイン産生阻害活性					in vivoTNF- α 産生阻害活性 [LPS刺激] %阻害 (10mg/kg, p.o.)
	IC ₅₀ (μ M) LPS刺激				IC ₅₀ (μ M) [ConA刺激]	
	TNF- α	IL-1	IL-6	IL-8	IFN- γ	
125	0.26					83
126	0.66					67
129	0.77					60
132	0.083					60
135	0.28					57
136	0.23					82
139	0.25					78
147	0.23					
148	0.63					56
150	0.065	> 10	> 10	> 10	0.051	59
155	0.044					87
157	0.51					
159	0.02	> 1	> 1	> 1	0.06	89
160	0.03	> 10	> 10	> 10		87
161	0.36	> 10	> 10	> 10		56
162	0.08	> 1	> 1	> 1		93
164	0.065	> 10	> 10	> 10		58
165	0.04					
166	0.32					80
172	0.31					

【0508】

【表122】

表122 試験例1及び2
(in vitro及びin vivoにおけるTNF- α 等産生阻害活性)

実施例	ヒト末梢血単核球からのサイトカイン産生阻害活性					in vivoTNF- α 産生阻害活性 [LPS刺激] %阻害 (10mg/kg, p.o.)
	IC ₅₀ (μ M) LPS刺激				IC ₅₀ (μ M) [ConA刺激]	
	TNF- α	IL-1	IL-6	IL-8	IFN- γ	
175	0.11	> 10	> 10	> 10	0.81	77
176	0.17	> 10	> 10	> 10	0.68	75
180	0.28					60
181	0.13		> 10	> 10	0.13	65
182	0.11	> 10	> 10	> 10	0.3	74
184	0.14					65
186	0.13					
187	0.3					
188	0.09	> 10	> 10	> 10	0.12	67
189	0.43					
194	0.35					
196	0.26					
198	0.071	> 10	> 10	> 10	0.055	58
205	0.22					51
207	0.17					
211	0.074					63
212	0.6					
213	0.16					
217	0.1					57
218	0.045					81

【0509】試験例3：マウスコラーゲン関節炎に対する作用

8週齢の雄性DBA/1マウス（日本チャールス・リバー）を実験に用いた。コラーゲン関節炎（CIA）は、0日目にType II コラーゲン（富士化学薬品：K-42）2mg/ml 0.1N酢酸を等量のプロイント完全アジュバント（Difco）と混合してエマルジョンを作り、0.1mg/0.1ml/マウスの用量で、マウスの尾根部にエーテル麻酔下、皮内投与することで惹起させた。関節炎の評価は経日的にスコア化することにより行なった。試験化合物は、0.5%CMC-Naに懸濁させ、0日目から5日目までの52日間、1日1回連続投与した。用量は3mg/kg・p.o.とした。結果を表123に示した。

【0510】

【表123】

表123 試験例3
(マウスコラーゲン関節炎に対する作用)

実施例	関節炎スコア MEAN \pm SE (52日目)
159 (N=10)	3.40 \pm 0.73
関節炎対照群 (N=16)	8.13 \pm 0.68

【0511】

【発明の効果】以上の試験結果等により、本発明に係る化合物（I）は優れたTNF- α 選択的産生阻害作用を有している。また、IFN- γ に対しても産生阻害作用を有している。更に、一部化合物においてはPDE IV阻害作用を有している。従って、TNF- α 及び/又はIFN- γ の産生を阻害することは数多くの疾患、特に炎症疾患、関節リウマチ等の自己免疫疾患、アレルギー疾患等に非常に効果的な作用を示し、今までにない新しいタイプの治療薬又は予防薬として有用である。

フロントページの続き

(51) Int. Cl. 6

識別記号

F I

C O 7 D 277/28

C O 7 D 277/28

277/30

277/30

277/34

277/34

277/36

277/36

277/40

277/40

277/48

277/48

277/56

277/56

417/04

417/04

2 0 9

2 1 3

2 1 3

2 3 3

2 3 3

2 3 9

2 3 9

2 4 1

2 4 1

2 4 9

2 4 9

2 6 3

2 6 3

2 6 5

2 6 5

3 3 3

3 3 3

417/10

417/10

2 0 7

2 3 3

2 3 3

2 4 9

2 4 9

2 6 3

2 6 3

2 7 1

2 7 1

417/12

417/12

2 1 3

2 1 3